Tiberiu D. Turculeț

AUTOIMUNITATEA
ȘI LOCUL EI ÎN PATOLOGIE

AUTOIMUNITATEA
ȘI LOCUL EI ÎN PATOLOGIE

Prefața de
Acad. ȘTEFAN MILCU

PREFAȚĂ

„Autoimunitatea și locul ei în patologie" este caracterizată printr-o largă cuprindere a problemelor, sistematizarea datelor cunoscute, bazată pe o amplă bibliografie, prin capitole care fac accesibilă înțelegerea mecanismelor imunității normale și autoimune, precum și printr-un consistent aport personal.

Lectura acestei interesante și valoroase lucrări ne arată că elaborarea ei a fost precedată de o îndelungată acumulare de observații personale, de reflectare asupra acestora, precum și de confruntare a lor cu datele din literatură. În asemenea condiții, nu este surprinzătoare regîndirea originală a etiopatogeniei unor categorii morbide comune și propunerea de noi concepte în mecanismele autoimune. Din acest punct de vedere, se situează pe primul plan măduva osoasă și îndeosebi limfocitul Stem, ca plăci turnante în imunitate și autoimunitate, etiologia plurifactorială a proceselor, în care leziunile genetice au rol dominant, demonstrat prin numeroși parametri morfologici, humorali și imunologici.

Într-un domeniu în care cercetătorul este amenințat de o consemnare empirică a observațiilor și de interpretări „convenabile", fenomenele sînt abordate în perspectivă onto și filogenetică, folosindu-se formularea matematică, în studiul probabilistic al dispersiei formelor clinice dintr-o populație.

Genetica a oferit elementele fundamentale ale inițierii procesului autoimun, provocat de pierderea toleranței imunitare, datorită mutațiilor somatice secvențiale la nivelul limfocitului Stem. Acestea la rîndul lor, se exprimă clinic în bolile autoimune, în unele boli comune și în procesele de îmbătrînire, ansamblu morbid, pe care autorul îl cuprinde în „boala de poliautoagresiune".

Predispoziția genetică prin perturbarea toleranței imunitare ar explica transmiterea ereditară și frecvența bolilor autoimune în anumite familii, precum și gruparea lor în „constelații". Pe lîngă acest mecanism,

Scanned with OKEN Scanner

intervine și cel autoantigenic, contribuind la creșterea numărului și varietăților de boli și asocierea de entități morbide.

Se susține pe baza cercetărilor proprii și a datelor din literatură, că modificările în măduva osoasă sînt primare, constituind factorul esențial al autoagresiunii. Această interpretare, este argumentată prin corespondența între evoluția fenomenelor autoagresive și modificările citologice medulare.

Autorul a elaborat conceptul de boală de poliautoagresiune, prin integrarea datelor clinice, humorale, histologice, genetice, precum și prin analiza stochastică.

Din punctul de vedere al patologiei generale se demonstrează existența în bolile autoimune, a unei etape de inițiere a proceselor morbide la indivizii predispuși genetic. Declanșarea acesteia este datorită unor factori întîmplători din mediu. O perioadă de latență variabilă ca durată pînă la apariția clinică a bolii este diferită după categoriile morbide, vîrstă și sex. În acest fel, se evidențiază și caracterul plurifactorial al poliautoagresiunii.

Deosebit de caracteristică pentru prezentarea formelor clinice ale patologiei autoimune, este gruparea lor în 11 „constelații" morbide: suprareno-tiro-gastro-receptor Ach; buco-intestinală și tegumentară; eritro-leuco-trombocitară; pluriconstelativă (S. Sjögren, îmbătrînirea) ș.a.

Prin investigarea mecanismelor de inducere a toleranței imunitare se detașază două căi de realizare ale autoimunității: prin inițierea autoantigenității tisulare și prin pierderea toleranței imunitare.

În mod justificat am reținut cu un deosebit interes capitolele consacrate patologiei endocrine autoimune, surprinzătoare prin rolul ce-l are aceasta în apariția endocrinopatiilor nebănuite a fi autoimune. Lectura acestui capitol impune o regîndire a etiopatogeniei unor boli endocrine frecvente, cum sînt hiper și hipotiroidismul, tiroidita cronică, insuficiența suprarenală cronică ș.a.

La un proces mental similar ne invită demonstrarea caracterului autoimun, a ceea ce autorul numește boli comune (neconsiderate ca autoimune): diabetul zaharat, ulcerul duodenal, bronșita cronică obstructivă ș.a.

Sînt binevenite de asemenea, capitolele de metodologie, unele modele experimentale și matematice, precum și o succintă prezentare a terapiei adaptate caracterului complex al patologiei autoimune.

Această scurtă prezentare comentată a vastului material cuprins în lucrare, atrage totuși atenția asupra necesității unei cunoașteri corespunzătoare a patologiei autoimune de către medicii care activează în cele mai diferite domenii. Lucrarea trebuie citită și asimilată creator, pentru a putea transforma cunoașterea în acțiune. Înțelegerea precisă a noțiunilor și conceptelor este facilitată de un cuprinzător glosar de termeni.

Această carte se situează în frontul înaintat al medicinei contemporane, fiind în același timp o premieră în literatura medicală națională, de fapt un tratat de patologie autoimună.

Este mai mult ca probabil că patologia autoimună va influența gîndirea proceselor morbide și dezvoltarea medicinei în diferitele ei componente, într-o măsură asemănătoare cu genetica.

Mai 1981

Acad. ȘTEFAN MILCU

Scanned with OKEN Scanner

Partea I

I. BAZELE CELULARE ȘI MOLECULARE ALE IMUNITĂȚII

LIMFOCITUL

Sistemul limfoid, respectiv limfocitul, are un rol însemnat în menținerea modelului ființei vii, prin asigurarea imunhomeostaziei, adică, a recunoașterii selfului și a eliminării nonselfului, rezistînd organismelor patogene, supraveghind împotriva celulelor maligne și controlînd procesele autoagresive.

Limfocitele din complexul limfomieloid nu se află în compartimente izolate; migrînd prin sînge, limfă, țesuturi și organe, ele alcătuiesc a patra circulație a lui Yoffey (79, 169, 393, 396).

Mecanismul prin care limocitele segregă în arii distincte ale țesutului limfoid cît și rata deosebită de circulație a diverselor subpopulații se datorează pe de o parte factorilor solubili modulatori limfocitari, cît și interacțiunii selective de adeziune cu substraturile celulare, celulele reticulare avînd rol deosebit în fixarea limfocitelor (171, 525). Că deosebitul grad de aderență a pool-urilor de limfocite se reflectă în modele circulatorii și de homing, explică de ce adezivitatea joasă a limfocitelor T periferice le permite liberă circulație și extravazarea teritorială, fiind de 10 ori mai abile a pătrunde în pulpa roșie, splenică. Pe de altă parte, limfocitele B cu receptori Ig denși de membrană sînt reținute în textura celulelor reticulare splenoganglionare bogate în imunoglobuline de suprafață (tabel 1).

Factorii care reglează modelul de migrare și de homing al limfocitelor „in vivo", au permis criterii de stabilire a factorilor ce influențează chemokinaza ((locomoția) și chemotaxia (migrarea direcțională).

Din capul locului, factorii inductori ai blastogenezei (mitogene, ser activat cu cazeină, endotoxină) stimulează migrarea tuturor limfocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 1

al diferenţierii limfocitelor T şi B

Proprietăţi	biologice	de suprafaţă	limfocit T	limfocit B
Origine	+	—	timus	măduva osoasă
Căi de migrare (homing)	+	—	paracortex ganlionar, PALS	foliculi limfoizi pulpa roşie şi foliculi splenici
Durată viaţă	+	—	lungă (ani)	variabilă
Recirculare	+	—	rapidă	lentă
Funcţie	+	—	IMC (limfokine)	IH (anticorpi)
Receptor Ag	—	+	+	+
Ig	—	+	+	+++
C_3 (receptor)	—	+	—	+
Receptor Fc	—	+	+	+
Rozetare E	—	+	+	—
Receptor θ	—	+	+	—

Ca o consecinţă, substanţe ca citocalazina B, diisopropil fluorofosfatul şi nivelul intracelular înalt de cAMP inhibă locomoţia limfocitară.

În cazul lc T însă, celulă recunoscută cu un înalt grad de mobilitate (în special setul T_1) s-a stabilit că există o modulare bidirecţională a funcţiei chemotaxice, prin lipide elaborate endogen, stimularea chemotaxică fiind asigurată de acidul arahidonic. Lc T liniştite posedă o ciclooxigenază capabilă să genereze metaboliţi ai acidului arachidonic, cu efect chemotaxic pozitiv (asemănător cu stimularea chemokinazei neutrofilelor de către ciclooxigenaza acidului 12 L hidroxi 5. 8. 10. hexadecatrienoic) (769).

Variaţiile în ceea ce priveşte structura de membrană şi intracelulară, capacitatea funcţională, răspunsurile şi potenţialităţile, durata de viaţă, modelul circulaţiei şi homingul, conduc la concluzia că limfocitele din organism reprezintă o populaţie celulară heterogenă.

Din punct de vedere morfologic, nomenclatura (mare, mic, mijlociu, prolimfocit etc.) ţine seama de gradul de maturaţie, de mărimea şi activitatea specială a celulei; însă, celulele posedînd morfologia limfocite-

Scanned with OKEN Scanner

lor, nu au aceeași semnificație fiziologică, reacționînd diferit la stimuli similari și putînd urma linii diferite (exemplu: limfocitul medular ce poate coloniza complexul limfomieloid restant este celulă hematopoetică competentă, dar din punct de vedere imunologic, în sens strict, este incompetent) (257, 404, 651). De asemenea aspecte citologice net diferite (plasmocit-limfocit) pot reprezenta două stadii funcționale ale aceleiași celule.

Din punct de vedere ontogenic, limfocitul se prezintă ca o serie de stadii ale unei linii în mișcare („lymphocyte production pathway"), în care prin 6—8 diviziuni succesive se ajunge la micul limfocit.

Acesta reprezintă o fază inactivă, nu crește, nu se divide, poate dăinui ani, este rotund, mic, mobil, nu fagocitează bacterii, nu aderă la sticlă, nu răspunde la stimulii chemotaxici ca alte leucocite, nu încorporează timidina tritiată (^{3}HTy), iar după inoculare intravenoasă se repartizează în țesuturile limfoide ale recipientului, recirculînd apoi în limfă pentru a participa la răspunsurile imune.

Micul limfocit însă nu este celulă finită. Acționînd in vitro, pe suprafața lui cu imunogene specifice ori nespecifice (mitogene), ori cu alte limfocite alo-xenogenice — în MLC, iar „in vivo" cu celule alogene în camera de difuziune implantată în gazdă (263, 532, 746, 931, 1211, 1423), se dezvoltă un limfocit activat, blastoid, proliferant, cu turnover ADN și protidic înalt, cu numeroși ribosomi, reticul endoplasmatic și aparat Golgi activ precum și nucleol evident.

Limfocitul activat este supus unui proces de diferențiere ori de dediferențiere, finalizînd spre una din multiplele varietăți de limfocite.

Trăsătura dominantă a limfocitului este metastabilitatea care asigură negentropia (1306) și are la bază un surplus de energie ce se exprimă prin stări virtuale nenumărate, ce caracterizează procesele de diferențiere și de dediferențiere.

S-a observat, că sîngerînd animale, cu camere de difuziune implantate în cavitatea măduvei osoase, se obține o diferențiere a limfocitului spre celula eritromieloidă, întărind teoria că micul limfocit este pluripotent, realizînd dediferențierea spre celula stem (182, 264, 1430).

În pofida aparenței morfologice identice a celulelor limfoblastoide, ele sînt diferite, deosebirile depinzînd de tipul stimulului, de proprietatea populației de limfocite inițiale, de gradul de adecvare la mediul apropiat, dar în mod cu totul special de receptorii de suprafață ce reprezintă produse ale unor gene, linkate, ori nu, complexului major de histocompatibilitate. (C.M.H.).

Ontogenia limfocitului și ontogenia imunității sînt două linii în mișcare, care pot interfera, se pot suprapune pe părți ale parcursului, dar nu ascultă de aceleași secvențe. Cel mai important fapt este că pe zona de suprapunere, ontogenia imunocitului se exprimă prin situsuri de recunoaștere pe membrană, apariția și dispariția acestora în decursul diferențierii constituind tot atîția markeri ai subpopulațiilor de limfocite diferite funcțional și uneori morfologic, unele de altele.

Îmbogățirea cu receptori sau pierderea lor, are loc funcție de mediu, de maturarea funcțională a limfocitului, de poietine, hormoni, interacțiunea cu alte limfocite ori celule „accesorii", de factori oncogeni, alogeni, de mesajul genetic și de „timingul" limfocitelor. Astfel, recepto-

Scanned with OKEN Scanner

rul componentei C3 a complementului este inexistent la limfocitele medulare ori timice și apare numai la cele din splina adultă. Limfocitul nou-născutului uman inhibă blastogeneza față de PHA și LPS, precum și răspunsul în MLC pentru limfocitele adulte, grație unui factor solubil secretat, pe care-l pierde spre sfîrșitul primei luni (989).

Orice proprietate a limfocitului ține în ultimă instanță de îmbrăcămintea de receptori a membranei sale, pe care poate s-o piardă (de ex. receptorul F.A.), de unde și posibilitatea dediferențierii care constă în recîștigarea unor proprietăți anterioare, prin pierderea unor caractere obținute în cursul stărilor virtuale ontogenice (tabel 2).

TABEL 2

cu distribuția markerilor de suprafață limfocitari la nivelul diferitelor sectoare ale limphonului

Sectoare ale limphonului	θ	TL	Ig	C_3	F_c
Măduva osoasă	0	0	30%	0	0
Timus	100%	100%	0	0	0
Ganglioni	75%	0	30%	12%	40%
Splină	30%	0	30%	28%	35%
Sînge periferic	75%	0	30%	15%	35%
Canal toracic	80%	0	15%	8%	12%

Dar nu numai atît, pierderea unui receptor, etapă obligatorie în drumul unei linii limfocitare, poate însemna și oprirea acelui set de limfocite într-o fază de imaturitate. Astfel eliminarea receptorului de suprafață IgM în populația de limfocite B IgM+ a măduvei osoase (experimental prin injectare de anticorpi anti IgM, ori în cazuri speciale de boală cu asemenea imunodeficiență) duce la abortarea ulterioarei diferențieri a pool-ului de lc B, întrucît pe linia de maturizare B, receptorul de suprafață IgM constituie o treaptă precoce dar obligatorie (957).

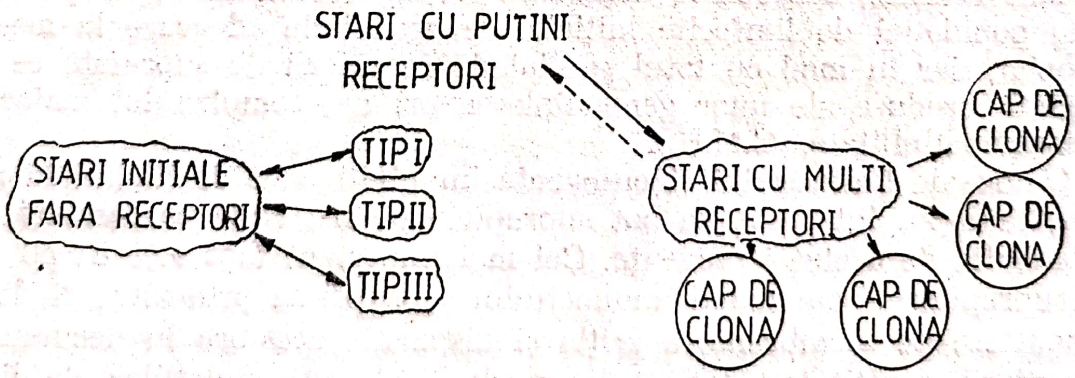


Fig. 1

Îmbrăcămintea în receptori este o proprietate a limfocitului mic, ce are o lungă viabilitate, nu se divide, ci poate doar să-și modifice volumul (activare, blastogeneză) (fig. 1).

Scanned with OKEN Scanner

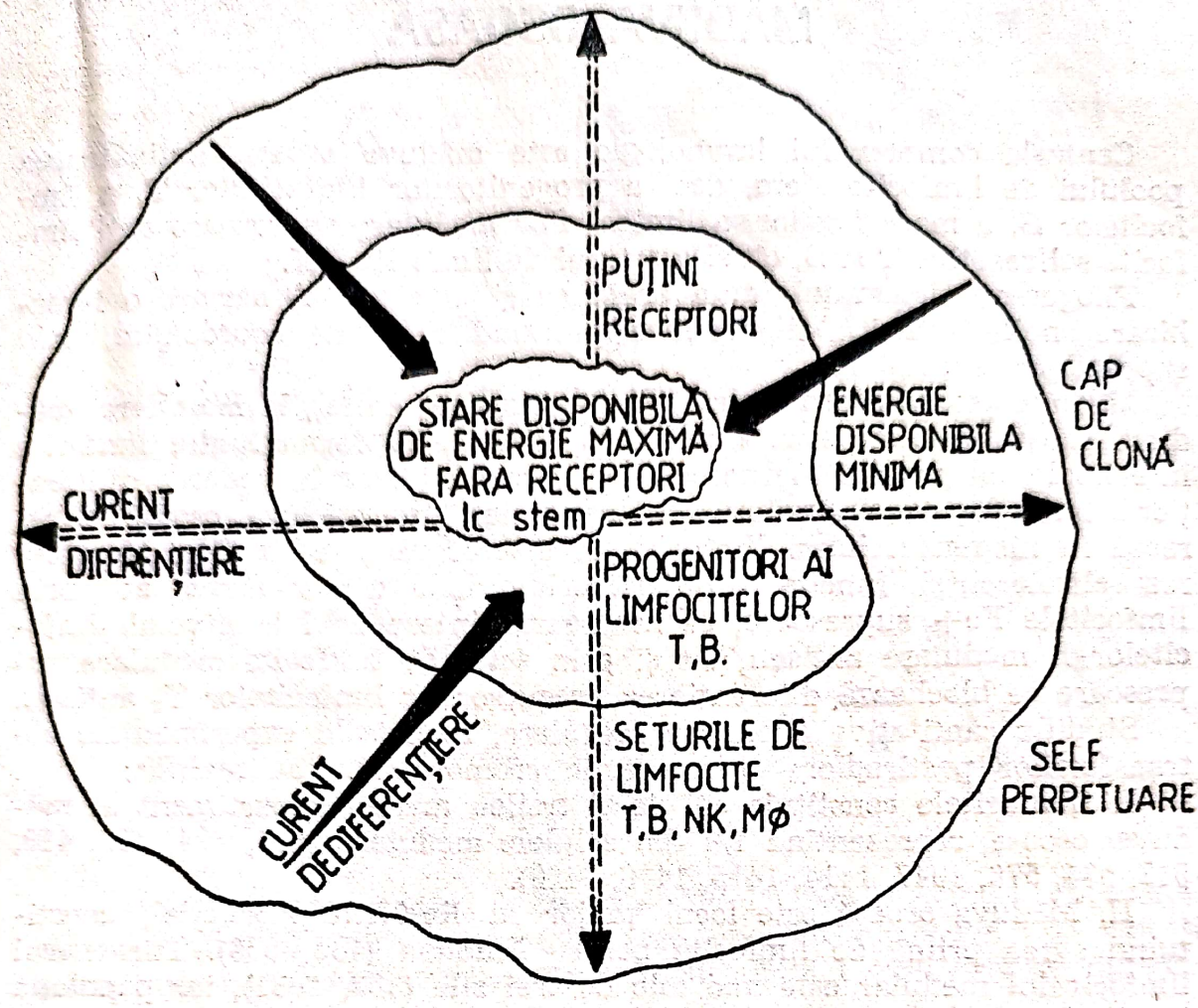


Fig. 2

În momentul cînd cîștigă anumite proprietăți speciale, ca secreția de anticorpi (lc B), ori mediatori (lc T), limfocitul încetează de a fi metastabil, de a prolifera, de a se schimba, și se fixează într-o formă entropică, acompaniată de o diviziune permanentă (self-perpetuare) pînă la moartea celulară. Mai mult, celula fixată în această formă, își pierde toți receptorii de suprafață și devine cap de clonă (fig. 2).

Surplusul de energie de la nivelul limfocitului (în special cel stem medular), care-i asigură metastabilitatea, se poate elimina pe principiul minimei energii. În aceste situații, cît și în urma unei mutații somatice, are loc o tăietură în instabilitatea limfocitului ce asigură negentropia.

Cu posibilități crescute apar astfel situații noi, în care stările virtuale trec în stări fixe, stabile, entropice, caracterizate pe de o parte prin imposibilitatea dediferențierii, iar pe de altă parte prin caracterul proliferant, clonal.

La mamifere, în speță om, sistemul limfoimunitar este alcătuit dintr-o centrală (măduvă osoasă), organe de tip I (timus-apendice), de tip II (splină-ganglioni) cît și din căi de legătură, canal toracic și sînge.

Scanned with OKEN Scanner

MĂDUVA OSOASĂ

Centrala complexului imunologic este măduva osoasă, deținătoarea poolului de limfocite stem, deci a progenitorilor limfocitelor T, a limfocitelor B, a macrofagelor, a limfocitelor medulare supresoare anti limfocite selfreactive T și B, cît și a setului de limfocite NK.

Filogeneza sistemului imun arată ca și la sistemul nervos, o ierarhizare, noile achiziții filogenetice preluînd rolul de coordonare, prin supraetajări succesive.

Măduva osoasă coordonează organele imune. Astfel, la mamifere, măduva osoasă însămînțează timusul, apendicele și formațiunile limfatice intestinale, cu progeni ai limfocitelor stem medulare în vederea diferențierii imunologice a acestora. De asemenea, tot măduva osoasă eliberează în răspunsul imun limfocite B, macrofage și eosinofile. Menținerea selftoleranței, funcție medulară primordială este realizată atît prin limfocitele Fc+ supresoare, ce inhibează sinteza IgM la nivelul limfocitelor B medulare antiself, cît și prin setul de limfocite medulare supresoare ce blochează diferențierea precursorilor limfocitelor T_k antiself.

Studiile cantitative citologice medulare, realizările experimentale ale transfuziilor postiradiere și marcările cromosomiale au stabilit:

I. Limfocitele constituie cel de-al treilea mare compartiment al măduvei osoase, reprezentînd 1/4 din celulele medulare (114, 174, 357, 410, 517, 574, 576, 1047, 1414, 1415, 1416, 1420).

II. Măduva osoasă este locul major al limfocito-producției, constituind sursa primă de limfocite pentru limphon (155, 956). Turnoverul limfocitului medular este mai mic de trei zile (353, 1031), iar populația limfocitară medulară are cea mai mare putere de multiplicare (353, 954). Pentru fiecare limfocit din sînge, se află trei în canalul toracic și 20 în măduva osoasă. Cobaiul de 400 gr. produce $1\,000 \times 10^6$ limfocite medulare zilnic, din care se repartizează în sînge 90×10^6, iar în canalul toracic 340×10^6.

III. Durata de viață a limfocitelor medulare poate fi lungă (o bună parte din limfocitele originar medulare și pentru puținele limfocite T circulante), ori scurtă (limfocitele B care emigrează spre țesuturile limfoide periferice).

IV. Limfocitele sînt dispuse risipit în parenchim, ca parte integrantă a măduvei osoase împreună cu celelalte celule medulare (1435). În mod normal nu se găsesc foliculi limfoizi, aglomerări de limfocite și nici dispoziții extraparenchimatoase. Încărcătura limfocitelor din sinusoide (1417, 1919, 1421) semnifică importantul sens migrator mielofugal al acestor celule (raportul limfocite/eritrocite este egal cu 1/100 în sînge, iar în sinusoide eritrocitele tind spre zero). Există și o mișcare limfocitară mielopetă, dar nu se cunosc încă factorii determinanți ai celor două curente, mielofug și mielopet.

V. Limfocitul stem.

Funcția limfocitelor medulare stem (588, 818, 1418, 1422) a fost confirmată în himerele de iradiere, prin transfuzii de limfocite medulare urmate de repopularea întregului complex limfoid.

Scanned with OKEN Scanner

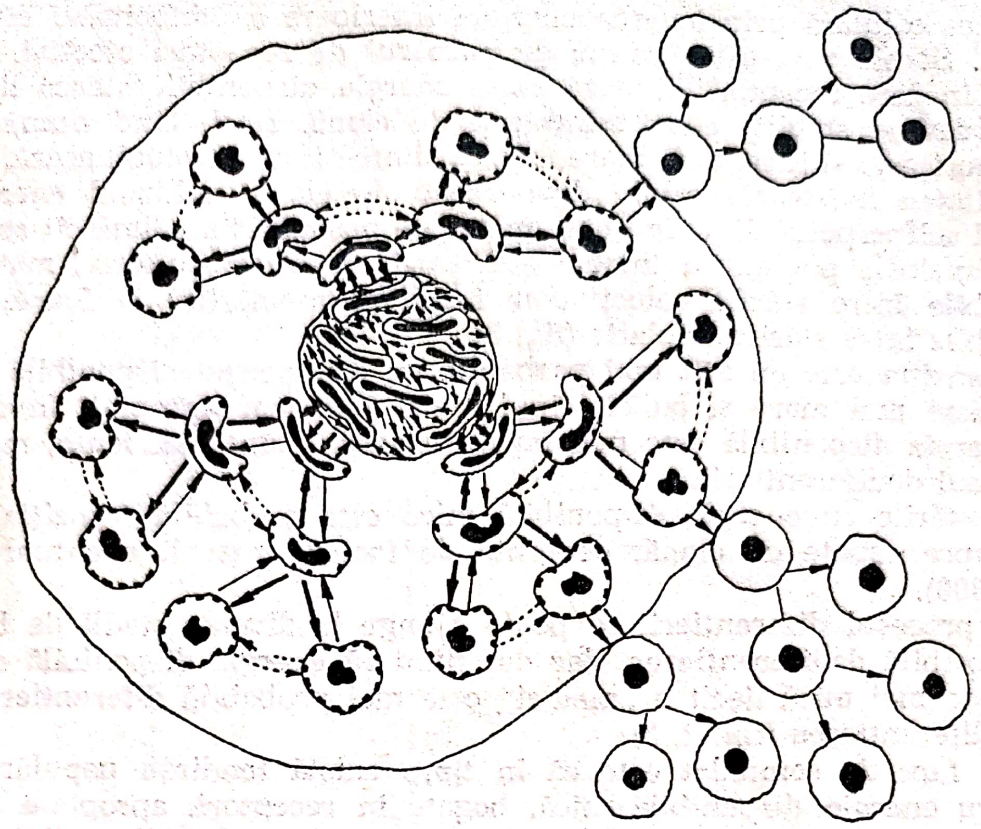


Fig. 3

Limfocitul stem posedă o energie inițială care-i asigură un colectiv de stări (fig. 3) între care au loc tranziții. Toate stările unui colectiv metastabil au aceeași energie, energie disponibilă care asigură dinamismul stărilor de tranziție.

Astfel, există în limfocitul stem o potență inițială nediferențiată a stărilor virtuale. Energia limfocitului stem este maximă și asigură fluctuența spre stări virtuale (1306). Deci, din punct de vedere energetic limfocitul stem dispune de o energie mai mare decît oricare din stările virtuale, diferența de energie materializîndu-se prin tranziție în stări virtuale. Grație acestei energii el străbate în timp multiplele stări virtuale, cu și fără receptori fixați. Fluctuațiile încep a scădea pe măsură ce receptorii se fixează, limfocitul devenind efectiv. Cu alte cuvinte, limfocitul evoluează într-o multitudine de stări, în care există tranziții mai mult ori mai puțin probabile, funcție de energia disponibilă. Astfel limfocitul stem cunoaște pe de o parte o multitudine de stări, iar pe de altă parte dispune de o energie disponibilă care se manifestă prin existența unor tranziții între stările menționate. Mărimea energiei disponibile caracterizează metastabilitatea limfocitului stem.

Stările virtuale sînt caracterizate prin existența pe membrană a unor receptori virtuali; în cazul în care condițiile de mediu îi „REALIZEAZĂ" din starea lor de „POTENȚA", devenind receptori efectivi, ei consumă o parte din energia liberă a limfocitului, energie ce asigură fluctuența acestuia, determinîndu-i un grad de stabilitate.

Cînd limfocitul realizează receptorii cu mediul extern, o parte din energia disponibilă se transferă pe acești receptori realizați, crește sta-

Scanned with OKEN Scanner

bilitatea celulară prin legarea energiei interioare a limfocitului cu exteriorul. Stabilitatea este funcție de numărul de receptori efectivi, iar în cazul în care receptorii fixează toată energia disponibilă starea limfocitului devine stabilă, constituind cap de clonă. Deci, cînd numărul de receptori este suficient de mare, starea limfocitului se stabilizează, metastabilitatea încetează, celula devine cap de clonă, utilizînd energia în sensul selfperpetuării, avînd denumirea de plasmocit ori limfocit secretor.

Tranzițiile pot exista între toate stările aceluiași colectiv, mai puțin probabile între stările colectivelor înrudite (mamă/fiu) și foarte puțin probabile între stările celelalte (fig. 3).

Tranziția este cu atît mai probabilă cu cît energia disponibilă a stărilor este mai mare și cu cît tipul stării este mai apropiat. Invers, cu cît energia disponibilă este mai mică, tranzițiile sînt mai lente, mai ales în sensul dediferențierii.

În stările cu energie disponibilă mică este probabilă tranziția spontană spre capete de clonă, generată de factori interni, eventual genetici (1306).

În procesul diferențierii se poate ajunge la diverse stadii de la care este posibilă dediferențierea, dar dat fiind că energia disponibilă a „fiului" este mai mică decît a „mamei" este mai probabilă diferențierea decît dediferențierea (fig. 2, 3).

Un fapt de semnalat este că în timp există tendința populării stărilor cu energie disponibilă mică, bogate în receptori, apropiate de capete de clonă, în detrimentul celorlalte stări cu energie disponibilă mare și relativ sărace în receptori, apropiate de zona centrală a limfocitului stem, cu energie disponibilă maximă și fără receptori realizați. Această situație provoacă posibilități de adaptare reduse, tendințe de eroare crescute, explicînd de ce în cazul îmbătrînirii crește posibilitatea fenomenelor autoimune, dar și a răspunsurilor deficitare față de nonself.

Astfel metastabilitatea se definește în timp, iar limfocitul trebuie definit și funcție de timp, genetica hotărînd soarta limfocitului cu metastabilitate mai crescută ori mai scăzută. Funcția temporală a limfocitului trebuie astfel înțeleasă, grație energiei ce realizează metastabilitatea celulei limfocit, cu această fluctuență între stările virtuale, cu transformare în energie de proliferare odată ce starea limfocitului a devenit stabilă, fixîndu-se în cap de clonă. Prin relația ENERGIE POTENȚIALA-REALIZARE în receptori efectori, limfocitul stem oferă un exemplu de structură-funcție.

Odată cu îmbătrînirea limfocitului, spre zona exterioară marginală, energia disponibilă diminuează mult, dinamismul stărilor de tranziție se deteriorează, răspunsul la stimulii nonself slăbește și apar posibilități crescute de evoluție eronată, printre care neoplazia limfoidă.

În consecință, mutațiile nu fac decît să precipite evoluția centrifugală distală, iar patologia limfocitului atît în autoimunitate cît și în neoplazia limfoidă devine apanajul zonei distale. În schimb hiperimunizarea pare a mări fluxul dediferențierii (fig. 4), deci al evoluției centripete.

Pe marginea acestor considerente putem afirma în continuare că limfocitele, pornind de la celula stem medulară, pot fi deosebite și împărțite în subclase cu proprietăți imunologice și funcții variate datorită

Scanned with OKEN Scanner

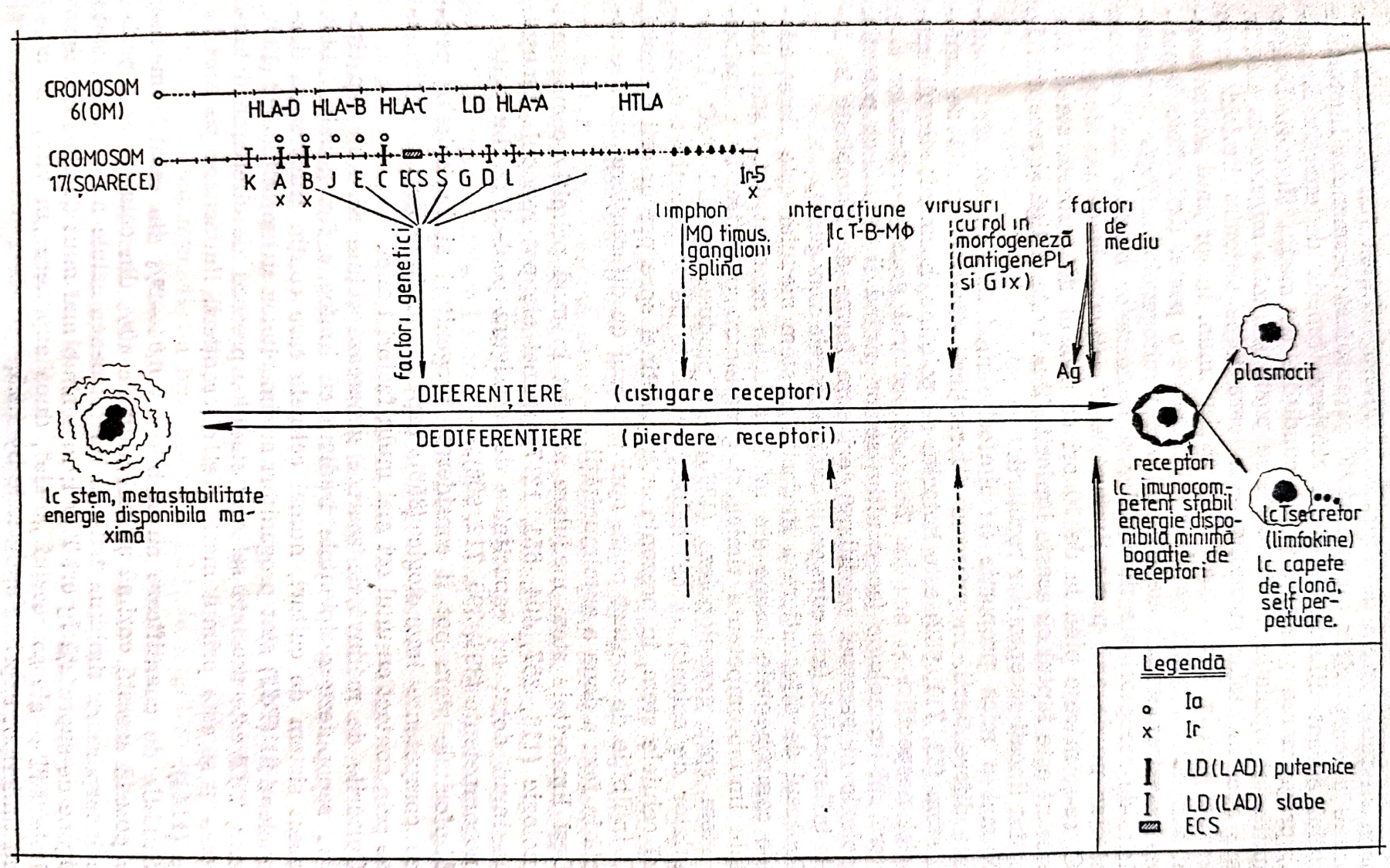

CROMOSOM 6(OM)
HLA-D HLA-B HLA-C LD HLA-A HTLA
CROMOSOM 17(ȘOARECE)
K A B J E C ECS S G D L Ir-5
factori genetici
limphon MO timus, ganglioni splina
interacțiune IcT-B-MΦ
virusuri cu rol in morfogeneză (antigenePL1 si Gix)
factori de mediu
Ag
DIFERENȚIERE (cistigare receptori)
DEDIFERENȚIERE (pierdere receptori)
plasmocit
receptori
Ic imunocompetent stabil energie disponibila minimă bogatie de receptori
IcTsecretor (limfokine)
Ic capete de clonă, self perpetuare.
Ic stem, metastabilitate energie disponibila maximă
Legendă
Ia
Ir
LD(LAD) puternice
LD(LAD) slabe
ECS

Fig. 4

exprimării receptorilor de suprafață. Heterogenitatea funcțională este o expresie a receptorilor de suprafață, care suferă permanent fluctuațiile dublului curent diferențiere-dediferențiere, funcție de energia disponibilă, programarea genetică și de condițiile de mediu (fig. 4). Deci, o anumită subpopulație de limfocite se poate schimba migrînd în alta, în cursul evenimentelor succesive prin care trece sistemul limfoid de la începutul pînă la desăvîrșirea răspunsului imun. În sprijinul acestei aserțiuni vin două rînduri de observații: pe de o parte, limfocitele T periferice transformate blastic sub influența mitogenelor, cîștigînd caracteristicile de receptori ale timocitelor și limfocitelor blastice din leucemia acută, iar pe de altă parte limfocitele T activate de celule alogene în MLC, ce-și măresc pînă la de 10 ori caracterul de a rozeta stabil. Mai interesant este faptul că aceste limfocite T activate cîștigă și receptori Ig, care sînt lincați receptorilor rozetării.

Numai o mică proporție de limfocite medulare umane sînt condiționate diferențierii. În procesul diferențierii direcția urmată de limfocitul stem (83, 711, 982) este hotărîtă de poietine, hormoni, stimuli imunologici nespecifici și are loc fie spre sectorul granulo-eritrocitar (79), fie spre cel imunologic (acest ultim sector putînd fi definit ca potențial imunologic al rezervei medulare), ori spre forme de fibroblaste în focarele inflamatorii (așa cum arată radiohimerele xenogene).

Procesul de diferențiere a limfocitului stem medular este dictat adesea de componentele imune din măduvă la un moment dat. Astfel limfocitele imunocompetente timice și ganglionare pot direcționa limfocitele stem spre granulopoieză (1380), iar produsul solubil FSC (factor stimulator de colonii) și cel helper, secretate de lc T activat direcționează celulele stem, în prezența eritropoietinei spre precursorii eritroizi.

O inhibiție de contact poate opri procesul de diferențiere, cum se întîmplă în faza a doua a autoimunității.

Deși limfocitele stem medulare nu sînt în mod primitiv competente imunologic (116, 257, 404, 651, 1217), numai ele pot repopula timusul, organ imun dotat cu capacitatea de a asigura pool-ul de limfocite T imunocompetente (394, 395, 712, 956).

Limfocitele stem pot fi considerate progenitori ai limfocitelor periferice competente imunologic (858), capacitatea imunologică dobîndindu-se prin contact cu unul ori mai mulți factori timici.

Culturile de măduvă de șoarece generează celule care au capacitatea să repopuleze recipientele iradiate cu limfocite funcționale (1145). În acest sistem de culturi, numai celulele care conțin transferaza dezoxinucleotidil (TdT) sînt progenitori ai timocitelor și limfocitelor T (130). Așadar, TdT este asociată selectiv stadiilor precoce ale diferențierii limfocitare T și este primul marker al diferențierii limfocitare pe această linie (1144).

Studiile de cuantificare au stabilit că 0,04—2% din celulele medulare posedă această enzimă și mai mult de 40% din celulele TdT pozitive încorporează timidina tritiată. Pe asemenea celule nu s-au detectat antigene de suprafață Ig ori Thy 1; în schimb mai mult de 50% din limfocitele TdT+ ale șoarecelui „nude", după expunere „in vitro" la hormoni timici pot exprima antigenele Ly 1.2.3.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai mare parte a limfocitelor T cît și a celulelor nule din leucemiile și limfoamele omului ori ale șoarecelui sînt TdT pozitive, în timp ce majoritatea limfocitelor B și a celulelor din leucemiile nelimfomatoase sînt TdT negative.

S-au putut separa la șobolan limfocitele medulare TdT+ de progenitorii mieloizi, celule ce derivă tot din limfocitul stem medular pluripotent (1174).

Limfocitele TdT+ sînt sensibile la concentrații joase de cortizon.

Marea majoritate a acestor celule se află în faza S, iar localizarea nucleului lor se deosebește de a timocitelor, sugerînd că în calea diferențierii se află mai aproape de limfocitul stem decît de timocit (1144).

Transferazele terminale dezoxinucleotidil cît și polimerazele alfa și beta ADN dependente ADN sînt prezente atît în măduvă cît și în timus. Din cauza sintezei ADN rapide, în timpul diferențierii celulelor limfoide imature, atît la nivelul măduvei cît și al timusului apar concentrații anormale de dezoxinucleotide ce pot constitui un important mecanism fiziopatologic pentru producerea perturbațiilor imunologice. Sinteza ADN în precursorii limfocitelor T și uneori ai limfocitelor B prin transferază termonală este nereplicativă, Or, sinteza nereplicativă ADN în sînul pool-urilor de dezoxinucleotide poate deveni un mecanism important în producerea de mutații somatice ce ar avea loc la nivelul precursorilor limfocitelor T, B și stem. Aceste mutații somatice se pot exprima fenotipic prin secvențe variabile anormale la nivelul imunoglobulinelor și al echivalentelor lor în limfocitele T.

Faptul că transferaza terminală dezoxinucleotidil și polimeraza ADN sînt restrînse numai celulelor limfoide mature ale măduvei și timusului, mecanismul sintezei nereplicative ADN la acest nivel asigură pe de o parte metastabilitatea limfocitului stem, dar în același timp conferă probabilitate crescută pentru anomalii ale limfopoiezei, printre care cea mai importantă este mutația somatică secvențială, cu consecința sa imediată a autoimunității generalizate și a poliautoagresiunii.

Conceptul etiologiei bolii autoimune bazat pe proprietăți înnăscute ale celulei stem medulare hemopoetice și ale progenilor ei diferențiați limfocitic cît și pe independența de mediul intern al gazdei a fost demonstrat în 1979 prin experimentul Morton-Siegal (888). Astfel suprimarea formării de autoanticorpi antinucleari (ANA), de colonii endogene splenice și răspuns față de eritrocitul de oaie a fost realizată prin iradierea letală a șoarecelui NZB și menținută după reconstituire cu grefă de măduvă a șoarecelui neimun DBA/z și BALB/c.

Pe membrana limfocitelor stem medulare umane se află exprimați determinanți Ia, sub forma unui complex biomolecular identic cu cel de pe limfocitul B. Majoritatea limfocitelor medulare TdT+ sînt Ia+; în schimb numai minoritatea limfocitelor TdT+ Ia negative sînt candidate la emigrare spre timus, timocitele fiind Ia negative.

VI. Generarea limfocitelor B și diferențierea lor are loc în măduva osoasă. Limfocitul medular de tip B derivă tot din limfocitele stem medulare în urma procesului de diferențiere. Ele emigrează într-un curent continuu spre apendice, splină, ganglioni (73, 74, 507). Diferențierea de la limfocitul stem medular spre celula formatoare de anticorpi (CFA)

59050.

Scanned with OKEN Scanner

implică o multitudine de tipuri de limfocite B caracterizate prin sedimentare, imunoglobuline de suprafață, legare de antigene, durată de viață, capacitate de a iniția plăci formatoare de colonii etc. În această scală a diferențierii sînt incluse și limfocitele B memorie (Y) cu durată lungă (1233, 1234) ori scurtă (480, 859, 929, 1082) de viață. Diferențierea limfocitelor memorie B este indusă de limfocite T helper. În elaborarea răspunsului imun secundar al limfocitelor B memorie rezidente medular este necesară prezența limfocitelor T memorie (511).

Astfel, imunocompetența se realizează cu valori maxime, prin amestec de celule timice și medulare în cantități egale (101, 116, 230, 231, 257, 281, 481, 648, 745, 780, 858, 890, 1393, 1394).

Limfocitele B, originare din măduvă, își exprimă imunocompetența prin molecule receptori pentru antigen pe membrana celulară. Moleculele de Ig de pe suprafața limfocitului B din măduvă variază cantitativ și calitativ, crescînd ca densitate cu maturarea celulei (958). Orice cauză care duce la neapariția pe suprafața limfocitului B medular a Ig M va împiedica diferențierea spre fazele mature ale celulei (Ig+ C+ Fc+). Receptorii Fc și C apar mai tîrziu și se exprimă numai pe limfocite B cu receptori Ig M, receptorul Ig M realizînd faza precoce dar obligatorie a diferențierii (957).

S-a constatat la unele limfocite TdT+ prezența Ig M citoplasmatice ceea ce constituie evidența existenței unui set de limfocite pre-B TdT+.

VII. Există de asemenea în măduva osoasă un set de limfocite supresoare, cu talie mijlocie, cu receptor Fc, ce acționează în absența macrofagelor și a limfocitelor T, direct asupra limfocitelor B selfreactive, inhibîndu-le sinteza Ig M și deci inactivîndu-le. Inactivarea limfocitelor B selfreactive realizează abortarea clonală selfreactivă și asigură unul din aspectele selftoleranței (332, 333), conferind și prin aceasta un rol principal măduvei în patologia autoimună.

VIII. Limfocitele stem pot genera prin diferențiere macrofagele (255, 325, 393, 478, 563, 569, 857, 928, 956, 1140, 1337), acest set reprezentînd 1/10 din limfocitele medulare (1436).

IX. Măduva osoasă este sediul limfocitelor NK (natural killer) cu rol major în citotoxicitatea nespecifică.

X. Aproximativ jumătate din micile limfocite medulare sînt celule nule (959) ce nu posedă antigene de suprafață caracteristice limfocitelor T și B. Ele sînt cele mai tinere limfocite mici ale măduvei. Unele din ele migrează pentru a primi caractere de limfocite B (sIg, MRBC) ori de tip special (exclusiv cu lanțuri ușoare și fără receptor pentru complement) avînd comportament special în culturi (1109). Înalta predilecție medulară a sectorului nul ne face să sugerăm că explozia lor în cazul leucemiei acute poate fi consecința fie a blocării în axa diferențierii limfocitului stem medular, fie a cîștigării unor avantaje ecologice față de celelalte seturi de limfocite medulare.

XI. Pentru fiecare eosinofil din sînge există mai multe eosinofile în măduvă, dintre care 3/4 sînt nesegmentate și 1/4 segmentate (573).

Marcarea cu timidină triată a dus la concluzia că turnover-ul eosinofilelor medulare este de 3—6 zile, raportul dintre eosinofilele ce intră în sînge față de eosinofilia normală fiind de 60—120.

Scanned with OKEN Scanner

TIMUSUL. LIMFOCITELE T

I. DATE EMBRIOLOGICE ŞI ANATOMICE

Timusul este originar din punga III branhială.

Greutatea lui la naştere este proporţională cu greutatea copilului, iar ponderea maximă reală este atinsă la pubertate. Ulterior parenchimul este înlocuit treptat de ţesut grăsos, fără a se ajunge vreodată la atrofie totală.

Timusul este organ limfoepitelial compus dintr-o măduvă laxă şi cortex compact. Atît în măduvă cît şi în cortex se constată structuri reticuloepiteliale. Corpusculii Hassal, prezenţi în măduvă, sînt derivaţi din celule epiteliale, au structuri complexe tubulare şi conţin reticul endoplasmatic şi aparat Golgi dezvoltat, indicator al unor importante activităţi secretorii.

Infiltraţia limfocitară a ariei corticale timice începe în luna a II-a intrauterină cu celule emigrate din măduva osoasă (52, 53).

Celule epiteliale timice secretă factorii timici (timosina, timopoetina) care au rol în maturarea limfocitelor medulare precursoare T, diferenţiindu-le în limfocite T. Timosina induce splenocitelor de şoarece adult timectomizat capacitatea de a rozeta, are nivel crescut în copilărie, descreşte cu vîrsta şi dispare în miastenie imediat după timectomie.

Limfocitele timice (timocite) secretă un factor ce acţionează asupra limfocitelor T ganglionare amplificîndu-le răspunsul proliferativ faţă de aloantigene „in vitro", mai precis în MLC (1404).

Celulele mioide au caracteristici de celule musculare scheletice, sînt frecvente în perioada fetală şi dispar imediat postnatal. Reacţia de imunofluorescenţă cu anticorpi antimuşchi a demonstrat că celulele mioide sînt de fapt celule epiteliale.

În timusul normal centrii germinativi sînt slab reprezentaţi.

II. TIMUSUL, ORGAN AL PRIMULUI NIVEL ÎN COMPLEXUL LIMFOIMUN

Timusul este însămînţat cu limfocite stem medulare (52, 53) ori cu progenitori ai limfocitelor timice. Aceşti progenitori T sînt limfocite TdT+ ce conţin enzima transferaza dezoxinucleotidil terminală.

Această enzimă este asociată selectiv stadiilor precoce ale sectorului T, constituind şi primul marker al diferenţierii limfocitului stem medular (1144).

Rolul major al timusului este de a primi de la măduva osoasă progenitorii timici, de a-i diferenţia în seturi de limfocite T şi de a le exporta spre organele limfoide periferice unde funcţionează ca limfocite T imunocompetente.

Scanned with OKEN Scanner

Diferențierea timică a acestor limfocite are loc în timpul migrării intratimice (158, 1366). În cortextul timic se găsesc 95% din limfocitele timice. Ele sînt cortizon sensibile, lipsite de imunocompetență și posedă ca marker receptorul pentru fosfataza alcalină (F.A.+) (943). Se pot diferenția în limfocite mari, proliferative (5—10% din totalul limfocitelor timice) risipite în restul cortexului.

În măduva timică se găsesc restul de 5% timocite, care sînt limfocite mijlocii, cortizon-rezistente, fără receptor pentru fosfataza alcalină (F.A.—). Printre ele se găsesc și limfocite T imunocompetente.

Limfocitele timice se găsesc astfel, în compartimente interconectate, despărțite de celule reticulare epiteliale (233).

Limfocitele mari corticale, subcapsulare, F.A.+, dau naștere atît limfocitelor corticale cît și medulare, iar majoritatea celulelor ce emigrează din acest pool sînt limfocite cortizon-sensibile.

Răspunsul la mitogene constituie pentru timocite alt marker care le diferențiază de alte limfocite. Timocitele sînt LPS negative, SRBC și PHA+, și rozetează atît eritrocitele de oaie și porc (CFR+) grație unui receptor glicoprotidic, cît și eritrocitele autologe. Rozetarea eritrocitelor autologe la om de către timocite se numește rozetare H.

Dacă 99% din timocite mor intratimic în 3—4 zile, înlocuirea lor făcîndu-se prin limfocite stem medulare, numai 1% din timocite emigrează (350, 857, 927, 1124) însămînțînd complexul limfoid. Astfel 40—65% din limfocitele circulante sînt de origină timică.

Din aceste date reiese că timusul este locul unei intense proliferări și diferențieri celulare, ducînd la producția unui mic număr de limfocite T imunocompetente care sînt exportate în sînge și a unui mare număr de celule cu funcție necunoscută care mor intratimic.

Limfopoeza timică „in vitro“ (293) necesită prezența de factori activatori serici și se caracterizează inițial printr-o curbă de creștere ascensională de tip exponențial pînă în ziua a VI-a, după care continuă cu un platou ce durează încă 6 zile (293).

Modelul morții și proliferării celulare timice este relatat programului imunologic al organismului în vederea generării selftoleranței și a reactivității față de nonself.

În urma însămînțării timusului cu limfocite stem medulare, ori a contactului acestora cu factorii timici (1285) are loc un curent de diferențiere, exprimat prin markeri de suprafață și dobîndire de imunocompetență.

Maturizarea timocitelor este un lung proces de diferențiere al unui set mic de timocite, ce finalizează spre un grup de celule cu receptori și model migrator caracteristic, cu homing preferențial splenic și ulterior ganglionar, constituind 90% din limfocitele ductului toracic (tabel 3).

Această populație de timocite cu proprietăți de limfocite periferice se dezvoltă așadar din precursori medulari, apoi timici, cu proprietăți, care unele se pierd și altele se cîștigă de-a lungul procesului de diferențiere fie la nivelul timic, fie splenic. O condiție majoră a migrării, a declanșării fluxului spre periferie este pierderea antigenului de membrană TL (în analogie cu pierderea antigenului Ia la părăsirea măduvei osoase de către precursorii timici TdT pozitivi).

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 3

cu distribuţia receptorilor pe axul diferenţierii T

Receptori	limfocit stem	timocit imatur	timocit matur	lc T periferic
H_2	+	+	++	++
θ	−	++	+	+
TL	−	+	−	−
Ly	−	++	+	+
TdT	+	+	−	−
PHA	+	+	+	+
E	+	+	+	+
Ia	−	+	+	+
Ag	−	+	+	+
Fc	−	−	−	+
Ir	−	+	+	+
G IX	−	−	+	+

Fluxul de timocite ce părăseşte timusul are un prim releu splina şi ulterior ganglionii. Timocitele emigrante sînt de tip medular FA— (identice cu lc T, mature), cît şi timocite corticale imature FA+, care, fie că rămîn la nivel splenic ca atare, fie se diferenţiază în afara climatului timic, în limfocite TFA— (943).

La părăsirea timusului, lc timice posedă receptori pentru antigen şi sînt diferenţiate în subseturi funcţionale Ly 1+ 2+ 3+, Ly 1+ 2— 3—, Ly 1— 2+ 3+ (1367, 1149).

Factorul humoral timic conferă competenţă imunologică fie transformînd limfocitul stem în lc T (1096, 1285), fie maturizînd timocitul mic în lc T (194, 1095, 1096).

De abia după maturaţia completă conferită de FHT cu creştere a nivelului intracelular de cAMP pot acţiona mitogenele; ele sporesc conţinutul intracelular de cGMP.

Timocitele, la nivel periferic, sub influenţa celor 2 factori humorali timici (FHT şi FRPT=factor recirculant plasmatic timic) devin aşadar celule imunocompetente, lc T sau celule reactoare (X), detactabile în spaţiul interfolicular al apendicelui, teaca periarteriolară splenică, pulpa roşie şi albă, dar niciodată în centrii germinativi (413). Lc T alcătuiesc în canalul toracic o componentă considerabilă a pool-ului de lc recirculante (90%) care nu intră în timus.

Timectomia la animalul tînăr determină o prăbuşire a nivelului limfocitelor T în canalul toracic şi sînge, depleţia zonelor paracorticale ganglionare, a pulpei roşii splenice, depresiunea severă a răspunsului imunologic şi o boală „runt" progresivă. Grefa de timus restaurează recipientul, iar în cazul utilizării de splenocite de la un donator, are loc reacţia GvH (29, 456).

Toate aceste date duc la concluzia că timusul este organul central imunologic necesar acoperirii nevoilor de limfocite T, pe care le diferenţiază din precursori medulari.

Limfocitele T constituie în cadrul sistemului limfoimun o populaţie majoră de limfocite, funcţional heterogenă. S-a postulat că acest pool

suferă diferențiere în, ori sub influența timusului, cît și a altor factori de mediu, reprezentînd faze diferite ale unei unice secvențe de maturație ori diferențiere, cu punct de plecare limfocitul stem medular și punct terminal faza fixă, ireversibilă, de celulă secretorie, ce se divide self-perpetuat (65, 66, 67, 1042, 1043).

III. MECANISMUL MATURĂRII (DIFERENȚIERII) POOL-ULUI DE LIMFOCITE T LA NIVELUL TIMUSULUI

Specificitatea diverselor seturi de timocite mature este obținută de la celulele epiteliale timice. Există dovadă că aceste celule sesile poartă determinanți antigenici ai regiunii I și H_2—K/D, inducînd maturarea limfocitelor timice (viitoarele lc T) prin interacțiune celulă-celulă (526, 1099).

Celulele epiteliale timice exprimă antigenele complexului major de histocompatibilitate (CMH) self, iar limfocitele timice recunosc la nivelul timusului componentele self CMH, în mai multe modele, după care urmează maturarea și diferențierea lor în subpopulații. Aceste modele sînt furnizate de distribuția regională a celulelor epiteliale timice ce exprimă determinanți deosebiți de tip CMH.

Astfel timusul este împărțit în micromedii cu regiuni variate pentru diferitele tipuri de diferențiere a populațiilor T.

Pe celule dendritice epiteliale corticale sînt exprimate antigene controlate în special de subregiunea Ia și mai puțin de restul regiunii I ori H_2—K/D.

Pe celulele epiteliale ale medularei timice sînt prezente toate antigenele controlate de CMH.

Astfel, timocitul ce întîlnește celula epitelială timică cu specificitate self CMH va deveni cap de clonă a unui set de limfocite T cu activitate de tip antiself CMH în răspunsul imun. Cu alte cuvinte, limfocitul timic destinat a deveni limfocit T helper (Ly 1) va trebui să întîlnească celula epitelială timică ce exprimă specificitate I (IA, IE, IJ), iar timocitul destinat a deveni limfocit T_k ori T_s trebuie să întîlnească celula epitelială timică ce poartă specificitate K/D—H_2.

Aceste evenimente întîmplătoare la nivel timic guvernează interacțiunile răspunsului imun de la periferie între tipurile de celule ce prezintă antigen, ori celule țintă pe de o parte și limfocite T specializate pe de altă parte.

Astfel limfocitele T_k antivirale recunosc determinanți H_2—K/D de pe celule țintă grație unei proprietăți obținute în timus.

Ar fi posibile două tipuri de maturație timică (526):

1. Celulele epiteliale ale timusului selectează precursorii T și în urma contactului celulă-celulă imprimă receptori pe membranele acestora, rezultînd subseturi de limfocite, funcție de modul cum sînt distribuite cele trei caracteristici: receptor CMH, fenotip Ly, funcție celulară. De ex. anti Ia, Ly1, T_h; anti H_2—K, Ly 2,3, T_k etc.

Este posibil să existe și o influență adițională (al doilea semnal) de tip humoral (timopoetină, timosină) înainte ori după interacțiunea limfocitului timic cu celula epitelială timică.

Așadar, celulele T reactive-self și alo-CMH sînt generate aleator, selecționate secundar întîlnirii cu celulele epiteliale timice.

Într-un al doilea timp, limfocitele antiself CMH selecționate fie anti Ia—Ly 1—T_h, fie anti H_2—K, L_y 2.3.—T_k, se leagă via receptorii lor CMH cu celule epiteliale corticale ce exprimă Ia ori H_2—K și sînt amplificate clonal, funcție de frecvența interacțiunilor corecte. *Se subliniază că celulele epiteliale Ia sînt mult mai frecvente decît cele H_2—K.*

Distribuția receptorului specific pentru antigen în sînul acestor populații de limfocite T este aleatorie, dar recunoașterea antigenului de pe celula țintă va fi însoțită obligatoriu de recunoașterea determinanților CMH-self. Limfocitul T_k recunoaște determinanți alogeni pe celula țintă în contextul determinantelor H_2—K/D (526, 1099).

Funcția efectorie va fi realizată de împlinirea simultană a ambilor receptori și explică autoimunitatea prin infecție virală. Împlinirea exclusivă a unui receptor (anti CMH la nivel timic ori antiviral la periferie) nu va realiza funcția efectorie.

Precursorii limfocitelor T ce exprimă receptori alo-CMH trec prin timus fără amplificare clonală.

În situația limfocitelor T cu receptori alo-CMH și receptor antigenic ce prezintă și specificitatea antiself histocompatibilitate minoră se poate cîștiga amplificare clonală grație potrivirii receptorului de antigen dotat și cu specificitate antiself histocompatibilitate minoră.

Precursorii limfocitelor T ce exprimă receptori CMH self dar și receptori specifici pentru antigene self pot promova autoimunitatea.

Recunoașterea ambilor receptori pe celula epitelială timică (Ia și H_2—K) duce la reținerea intratimică a limfocitelor timice, cu inactivarea lor secundară.

Măduva timică conține celule ce exprimă toate antigenele CMH self și deci este locul inactivării limfocitelor dublu antiself. Astfel, *o deficiență anatomică a măduvei timice ar putea ocaziona autoimunitatea.*

2. Mutația somatică. Celulele precursoare T exprimă doi receptori anti-CMH identici. Unul s-ar contacta cu celulele epiteliale corespunzătoare, iar celălalt, printr-un proces mutațional, s-ar transforma în receptor specific pentru antigene self, realizîndu-se autoimunitatea.

IV. HETEROGENITATEA LIMFOCITELOR T

Ontogeneza populației T este un proces lung și complicat de diferențiere, caracterizat prin cîștig de noi receptori pe membrană, ce aduc limfocitelor proprietăți noi și heterogenitate funcțională (1378) (fig. 5, 6, 7).

Într-o primă etapă a răspunsului imun, limfocitul T poate răspunde materialului antigenic (mitogenic, alogenic) printr-o reacție proliferantă, blastogenetică, etapă reversibilă, grație metastabilității limfocitului ac-

Scanned with OKEN Scanner

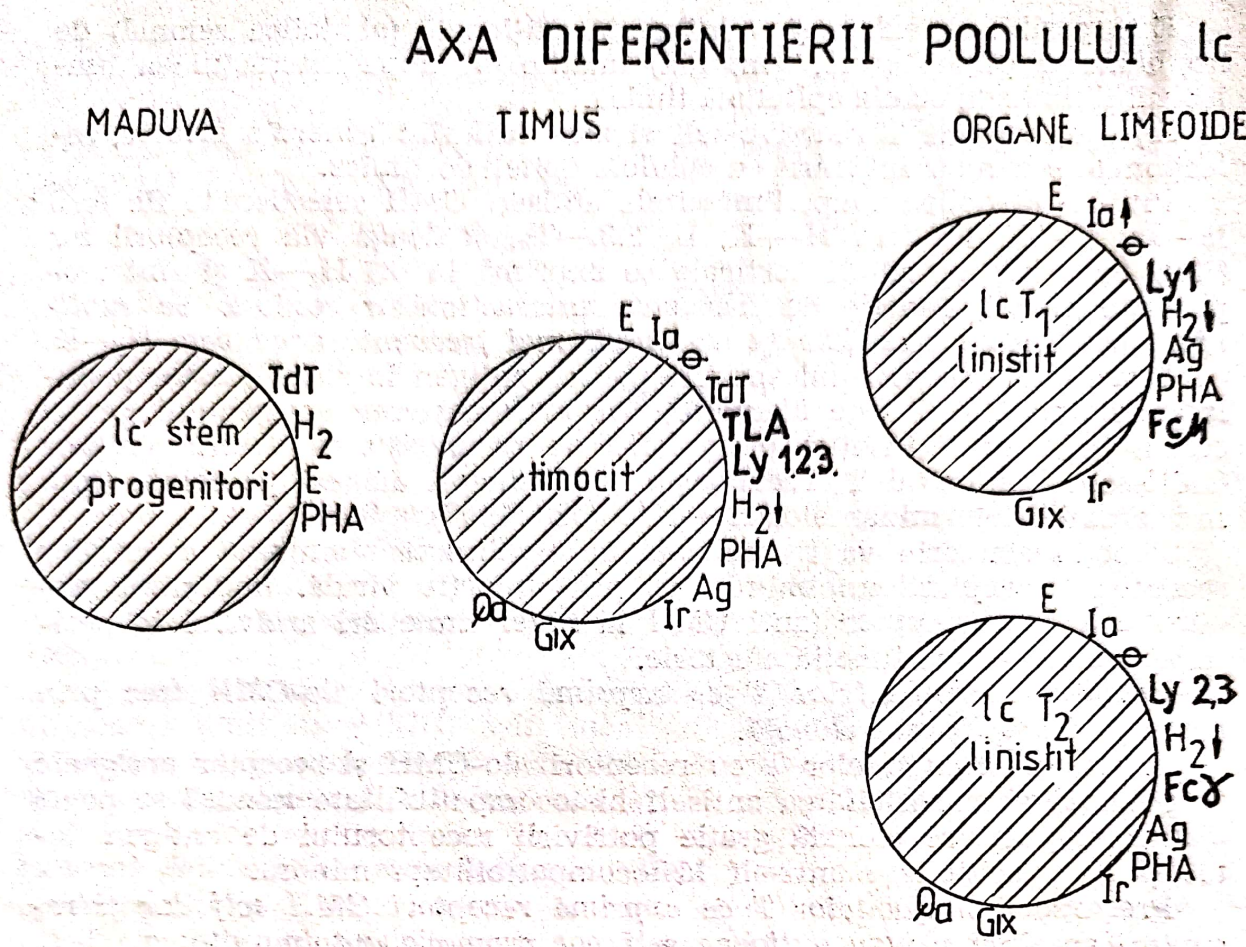


Fig. 5

tivat de a se dediferenția și de a pierde receptorii și deci, calitățile recent cîștigate. Într-o etapă finală secretorie (mediatori) limfocitul se fixează într-o stare din care nu mai este posibilă dediferențierea și în care celula începe a se divide, printr-un proces de selfperpetuare, pînă la moartea celulară. Limfocitele în această situație devin rezistente la iradiere și vinblastină, unele din ele fiind dotate cu înalt grad de citotoxicitate.

Diferitele momente ontogenetice ale lc T, caracterizate prin funcții și calități, se exprimă prin antigene de suprafață, a căror prezență ori absență constituie markeri ai diverselor seturi limfocitare.

Diferențierea lc stem în timocite are loc în mediul timic și începe cu achiziționarea antigenelor de suprafață TL, Thy 1.2. și a receptorilor pentru fosfatază alcalină (FA).

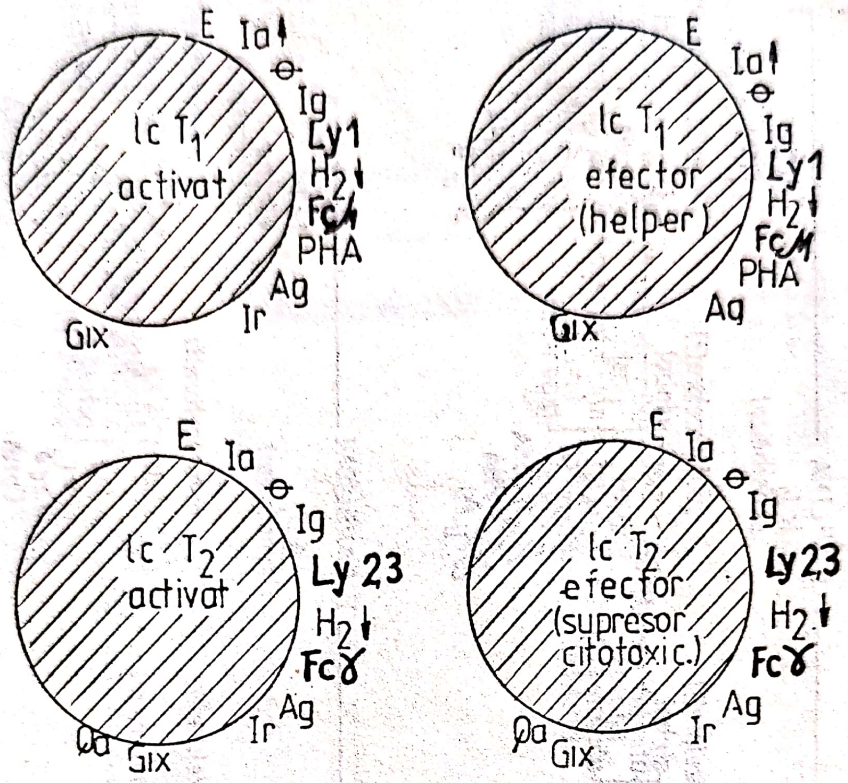
1. Antigenele TL sînt controlate de locusul TL^a situat telomeric la 1,5 centimorgani de H_2—D. Ele se găsesc prezente numai pe timocite și celule leucemice (142, 190, 243, 527, 638, 942, 1156, 1226, 1340) (fig. 8).

Timocitele umane au un antigen analog celui TL murin, care este numit H TL. Și la om, emigrarea limfocitelor timice este condiționată de pierderea receptorului H TL. (213, 1139, 1378).

2. Antigenul θ (Thy 1,2) este controlat de alela $Thy\ 1^a$ și este prezent pe toate limfocitele T în cantitate mai mare ori mai mică. Se găsește și pe fracțiunea neuronală (459, 1137).

LA SOARECE

GRAD II



Antigenul θ este markerul cel mai sigur al prezenței funcției timice (209), iar scăderea lui cantitativă are loc progresiv pînă la dispariție, funcție de depărtare de centru (cantitățile cele mai mici sînt la nivelul ganglionului) și de înaintarea în vîrstă.

În situații în care seturi de limfocite își măresc concentrația de antigen θ ele cîștigă proprietăți specifice timice (ex. citotoxicitate alogenică).

3) Sistemul antigenic. Qa—1, exprimat pe timocite și limfocite periferice (1216), expresie a locusului genetic Qa—1 localizat pe al 17-lea cromosom, definește un subset de limfocite T, cu citotoxicitate îndreptată împotriva determinanților de histocompatibilitate minoră. Sistemul antigenic Qa 2—3, controlat de locii Qa 2—3 situați în intervalul H_2D—TLa, este prezent numai în unele țesuturi limfatice (381, 382, 383) (fig. 8).

4) Antigenele H_2 (K—D), sînt prezente pe toate celulele T (timocite și limfocite T periferice), creșterea densității pe membrană mergînd paralel cu procesul de maturare (1006) și cu implicarea funcțională în citotoxicitate. La om, ele sînt analogate sistemului antigenic HLA-A și HLA-B, controlate de CMH. Marea asemănare a alelelor diferiților loci genetici ai regiunilor A și B ale CMH ale omului și șobolanului, au sugerat că șobolanul poate canstitui modelul cel mai potrivit pentru studiile ce interesează dinamica genelor CMH (1176).

AXA DIFERENTIERII POOLULUI Ic T LA OM

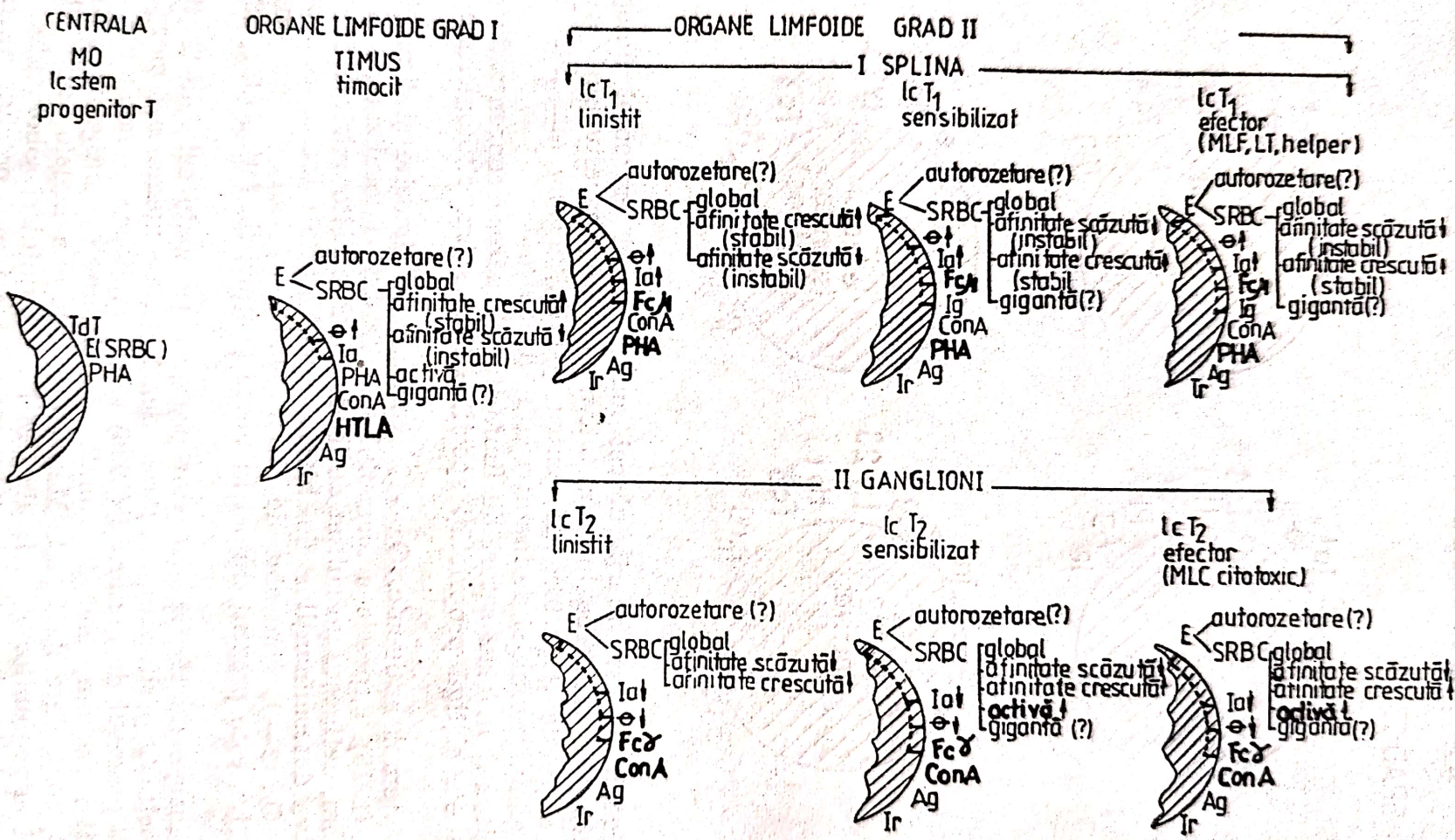


Fig. 6

Scanned with OKEN Scanner

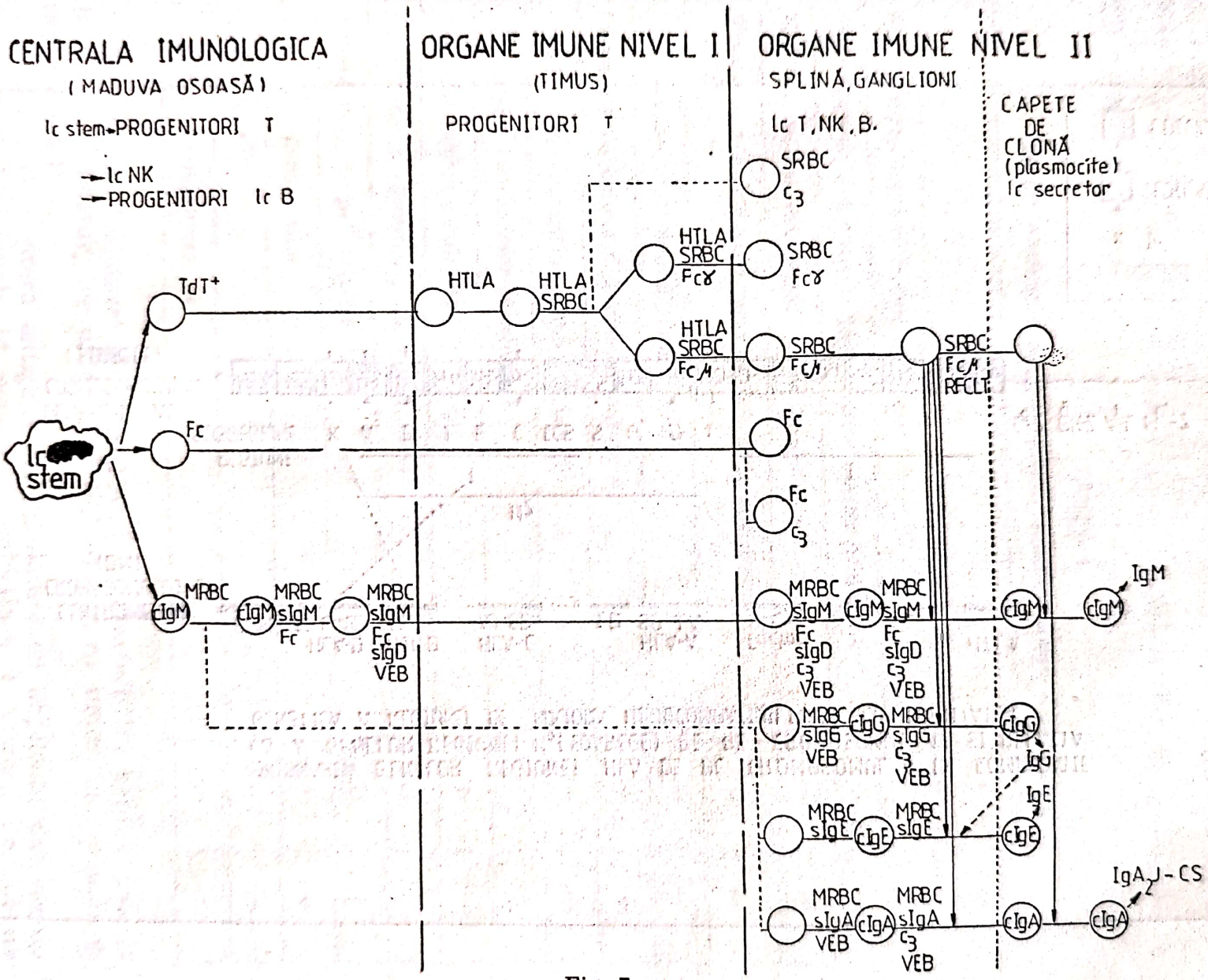


Fig. 7

Scanned with OKEN Scanner

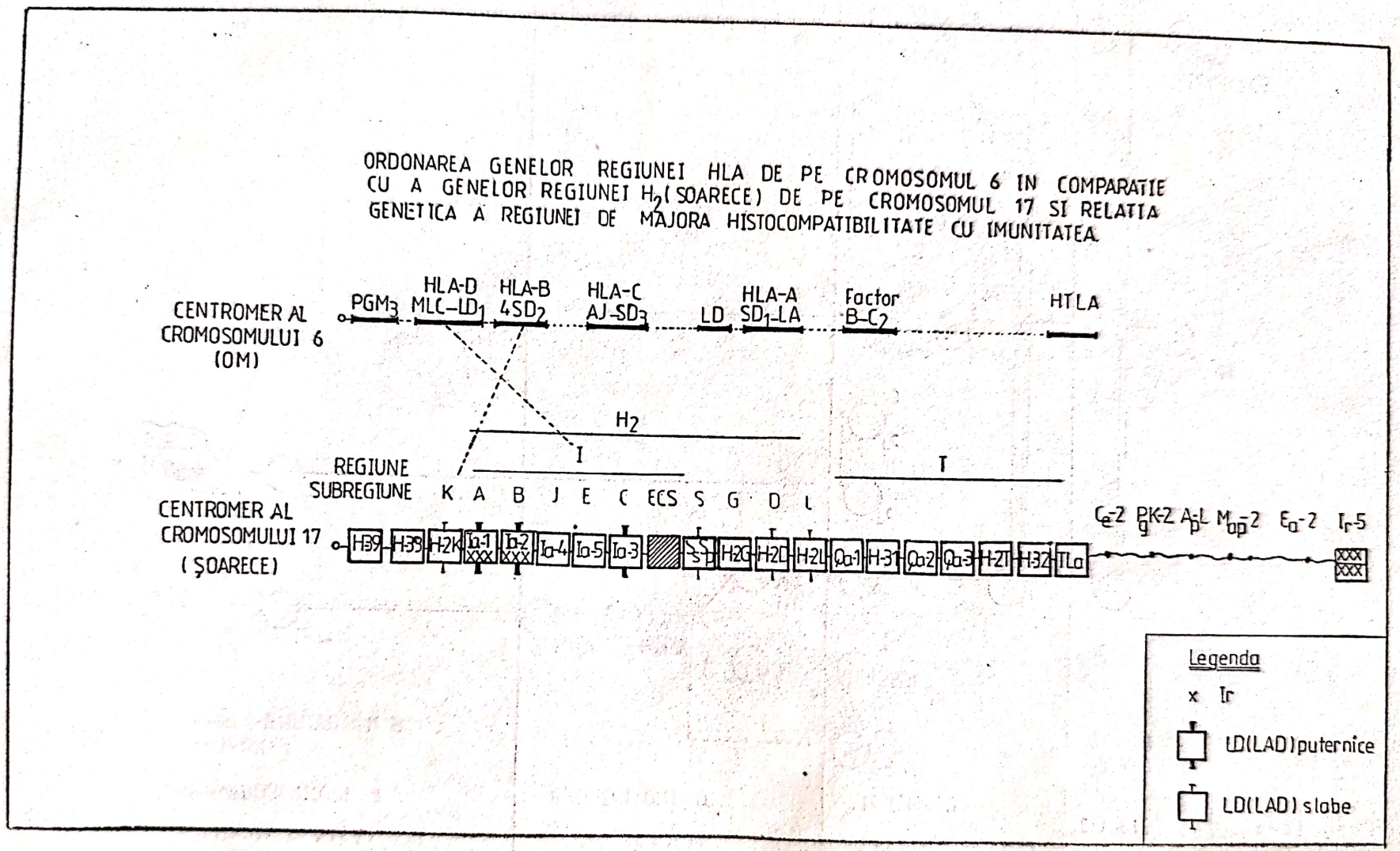


Fig. 8

Scanned with OKEN Scanner

Studiile antigenice HLA și Qa au dovedit că aceste antigene joacă rol în răspunsurile imune mediate celular (382, 1006, 1143, 1152). Populația de lc T HTL se divide în 2 subgrupe, funcție de nivelul izoantigenului H_2 de pe membrana celulară, foarte coborît la limfocitele T cu proprietăți helper (70%) (TH−) și ridicat la cele cu proprietăți citotoxice și supresoare (384, 397, 1143) (TH+).

Lc T helper sînt apte însă a juca rol primordial în generarea lc TH + (397).

TABEL 4

pentru evaluarea comparativă a funcțiilor limfocitare T și B

	T	B
Studii microbiologice, istoric al infecțiilor	+	+
Cuantificarea limfocitelor transformate blastic prin PHA	+	—
Electroforeza și imunelectroforeza serului	—	+
Teste cutanate pentru hipersensibilitate la antigene ubiquitare	+	—
Concentrația imunoglobulinelor serice	—	+
Teste pentru anticorpi la diverse antigene	—	+
Dezvoltarea alergiei de contact la DNCB	+	—
Numărarea limfocitelor sanghine	+	±
Rejecția alogrefei cutanate	+	—
Cuantificarea răspunsului humoral imun	±	+
Receptori Ig de pe limfocite	±	+
Histologia ganglionilor	+	+
Testul MIF	+	—
Analiza catabolismului Ig	—	+

5) Prezența fosfatazei alcaline (FA+) e caracteristică pentru timocitul cortical imatur, iar absența ei (FA—) pentru timocitul medular și majoritatea lc T.

6) Locii Ly conferă antigene de membrană cu implicații extrem de importante funcționale în populația limfocitară T. Astfel, un set de limfocite Ly 1.2.3. cu existență tranzitorie în primele săptămîni post natum au abilitatea de a supresa activitatea limfocitelor T materne. Există 6 antigene Ly, corespunzînd la 6 gene 1, 2, 3, 4, 5, 6, fiecare avînd două alele.

Scanned with OKEN Scanner

Diferențele fenotipice Ly hotărăsc caracteristicile funcționale de bază ale limfocitelor T helper, supresor și citotoxic (1184). Astfel, limfocitele T supresoare ale imunității humorale, Tγ sînt Ly 1—2+3+Ia 4+, au durată de viață scurtă, sînt sensibile la timectomie, sînt stimulate de Con A și inhibă fluxul lc B, împiedicîndu-le răspunsul policlonal (1027).

Limfocitele ce mediază o hipersensibilitate întîrziată sînt Ly 1+3——Ia—, sînt rezistente la timectomie și au durată de viață lungă (1048), iar lc T_M (helper) sînt Ly1+2—3—. LcT Ly 1+2+3+ sînt precursori ai Lc T Ly1+helper și ai lc T Ly 2+3+ supresoare și citotoxice.

7) Microvilii (1177) de pe suprafața limfocitelor T (Diam 1800—2300 Å) oferă puncte de atașare eritrocitelor de oaie; rozetarea spontană a acestora constituind un marker caracteristic (E rozetare). SRBC este indus de timopoetină, iar MRBC (rozetarea eritrocitelor de șoarece) atît de timopoetină cît și ubiquitină.

Caracterul de a rozetă eritrocitele de oaie e prezent și la alte subseturi limfocitare (B, NK), întrunite sub denumirea de celule formatoare de rozetă (CFR+). Rozetarea E poate fi inhibată de citochalazina B (1170).

Există un set de limfocite T capabile de a rozeta hematii autologe (CFR-A), reprezentînd populația de limfocite T interesate în self recunoaștere (113). În cazul particular uman, acest pool de limfocite T, împreună cu timocitele formează grupul de celule CFR-H. Această populație de lc T, cu rozetare H (293, 455, 943), crește în mononucleoza infecțioasă, sindromul Sézary, leucemia T.

8) Antigenele Ia sînt produse ale genelor subregiunilor IA, IE, IC, IJ (ce fac parte din regiunea I) și sînt exprimate pe majoritatea limfocitelor stem medulare, limfocitelor T, B și macrofagelor. O condiție a emigrării spre timus a progenitorilor T este pierderea acestui antigen de pe membrana celulară.

Colaborarea imună intercelulară în răspunsul imun este condiționată de prezența aceluiași antigen Ia identic pe limfocitele T_h, B și macrofag (88, 531, 1392). În activitatea de cooperare cu lc B, limfocitul T_h recunoaște determinantul cărăuș al antigenului nonself în contextul identității determinanților Ia de pe macrofag, lc B, lc T. În continuare, interacțiunea cu lc B Ia+ haptenă specific duce la proliferarea și diferențierea în celulă plasmatică.

Limfocitul T poartă și determinanți antigenici Ia care nu se găsesc pe lc B (în special cei codificați de subregiunile IC, IE, IJ) (531) și care pot regla producția de anticorpi în anumite condiții (530).

Gena Ia 4 din subregiunea IJ codifică determinanții Ia de pe lc T (98, 941) și din factorul solubil cu efect alogenic (FEA) (290, 1258). Astfel acești determinanți Ia de pe lc T (1257) au rol stimulator în MLC (940), rGvH (290). În cazul stimulării limfocitelor T_h de către con A, grație acestor antigene Ia se eliberează un factor înlocuitor de lc T_h (FIT) (556).

9) Prezența ori absența răspunsului la mitogene se bazează pe receptori de suprafață și caracterizează diverse seturi de limfocite. Răspunsul la PHA (PHA+) este exclusiv specific limfocitului T cu o intensitate variabilă la diferite seturi (intensă pentru lc T neaderent și

Scanned with OKEN Scanner

dens, moderată pentru lc T aderent, clar, nedens; slabă pentru lc T activat). Răspunsul la PWM apare în stadii tardive ontogenice ale lc T.

Lc T sintetizează o macromoleculă instabilă, crioglobulină (MICG) (527) cu mobilitate electroforetică β. Toate mitogenele măresc sinteza de MICG (528) care se află pe suprafața celulară ca receptor.

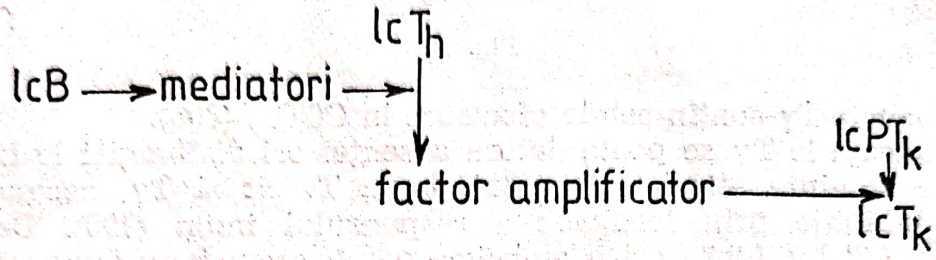


Fig. 9

Există 3 subpopulații de lc T periferice în ceea ce privește răspunsul la aloantigene și mitogene: 1) intens; 2) intermediar, răspuns preferențial la con A, tip celular clar; 3) slab reactiv.

10) Receptorul pentru antigen, determinat de sistemul Ir, are rol major în recunoașterea antigenică și are o apariție relativ tardivă.

11) Unele lc T umane prezintă receptori pentru prostaglandinele E (PGE) ce joacă rol în imunitatea mediată celular, deoarece lc T sînt supresate de prostaglandine în ceea ce privește producerea limfokinelor, inducerea mitogenică, formarea plăcii de hemoliză și citoliză (468).

12. Receptorul pentru histamină conferă unor limfocite T posibilitatea de a fi supresate în imunitatea mediată celular.

13. Receptorul Fc este prezent pe 15% din lc T și este considerat identic cu factorul de legare Ig (Fl).

Există două seturi de limfocite T Fc+ cu receptori pentru Ig (871, 878, 879, 880):

1. Limfocite T cu receptor pentru Ig M (lc T Fc+IgM, sau lc Tμ).
2. Limfocite T cu receptor pentru Ig G (lc T Fc+IgG, sau lc Tγ).

1) Limfocitele Tμ sau lc T helper (T_h) furnizează ajutor pentru diferențierea lc B în CFA și a lc T_k din precursorii respectivi. În vederea diferențierii pe linie limfocitară T_k, lc T_h eliberează factorul asistent ucigător (FAK) (183) ce are rol amplificator (656). Mai mult, lc T_h mediază hipersensibilitatea întîrziată față de unele antigene (577, 742). Lc T_h proliferează in vitro ca răspuns la contactul cu acele antigene solubile (260) ori prezentate de macrofage (366) cu care au același determinism genetic Ia.

Limfocitele T_h nu sînt apte pentru CCDA; în schimb, participă în răspunsul citolitic față de aloantigenele codificate de CMH, deoarece lc T_h Ly 1 actualizează fluxul celulelor precursoare citotoxice Ly 1.2.3. spre limfocitele T_k Ly 2.3. Ori, limfocitele T_k acționează asupra celulelor alogene, cît și asupra celor singenice modificate viral ori chimic (fig. 9).

2) Lc Tγ se prezintă fenotipic Ly 1—2+3+. Activate de con A elaborează RISS (răspuns imun solubil supresor), un produs care stimulează macrofagele în vederea elaborării unui produs solubil. Acesta suprimă producerea de anticorpi deoarece acționează asupra lc Tμ Ly 1+ inhibîndu-le elaborarea de mediatori necesari diferențierii lc B (fig. 10).

Scanned with OKEN Scanner

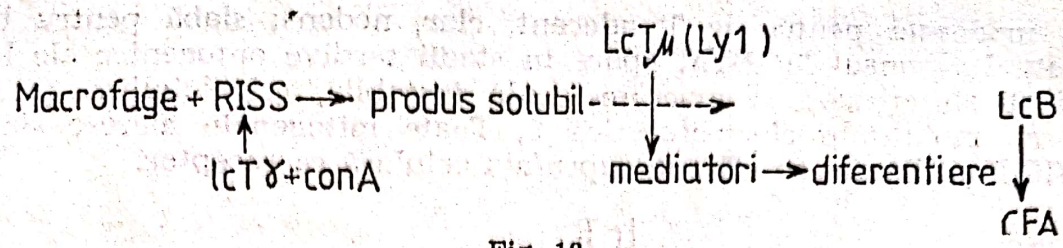


Fig. 10

Limfocitele Tγ conţin celule efectoare în CCDA (898).

Deficienţa lc Tγ se poate datora absenţei ori disfuncţiei lc Ly 1.2.3., populaţie sorginte atît a subsetului de lc T_k cît şi Tγ, necesară prin această inhibiţie prin feedback a răspunsului imun (799). Deficienţa lc Tγ, a lc T Ly 1.2.3., ori a ambelor, pot fi secundare degenerării epiteliului timic (799).

14. Receptor imunoglobulinic la nivelul setului de lc T_2 (R IgT) existînd identitate idiotipică a acestui receptor la nivelul subpopulaţiilor T_2 şi B.

Metoda imunoenzimatică a permis cuantificarea constituenţilor Ig de suprafaţă, constatîndu-se că lc B posedă

27 300—47 800	determinanţi	antigenici	Ig
17 400—23 400	„	„	k
13 000—23 000	„	„	μ
4 200— 7 300	„	„	γ

comparativ cu lc T care posedă

4 600— 8 000	determinanţi	antigenici	IgM
7 200—12 600	„	„	k
5 600— 9 800	„	„	μ
2 400— 4 200	„	„	γ

Procesul de maturaţie al lc T se caracterizează prin următorii parametri: scăderea densităţii antigenului de suprafaţă Thy1, creşterea rezistenţei faţă de hidrocortizon, pierderea calităţii de a fi aglutinat de arahida PNA (699), creşterea densităţii izoantigenice H_2, pierderea fosfatazei alcaline, pierderea antigenului HTL.

În general, există cel puţin două populaţii timice:

1) O populaţie majoritară (90%) de celule mici şi dense, corticale, ce rozetează eritrocitele de oaie, nu proliferează la mitogene şi alogene, are un nivel scăzut de izoantigene H_2 pe membrană şi foarte înalt de θ şi TL, prezintă receptori pentru fosfataza alcalină (943), sînt sensibile la cortizon şi au grad scăzut migrator. În cazul că părăsesc timusul (numai după pierderea antigenului TL) se fixează în pulpa roşie a splinei.

2) O populaţie redusă (10%), medulară, cu timocite mari, clare cu nivel înalt de antigene TL şi H_2, FA negative, cu determinism genetic H_2K, rezistente la cortizon, cu răspuns la mitogene (con A, PHA) reactive în cultură de amestec de limfocite, efective în reacţia GvH, recirculante, azathioprină sensibile, rozetează puţin eritrocitele de oaie (în general în prezenţa macrofagelor), migrează în splină (paracortex şi PALS). La om, aceste timocite rozetează eritrocitele autologe (rozetare H) (293, 455, 943).

Numărul de celule EAC—CFR în timus este de 0,6%, iar numărul celulelor purtătoare de R.C3 creşte foarte încet. Aceste timocite care nu sînt nici macrofage, nici lc B, au rol neclar; pot constitui un semnal secund pentru declanşarea lc B antigen T independent, ori joacă rol în cooperarea T—B pentru dezvoltarea lc B memorie (1356).

Prezenţa ori absenţa unor antigene de suprafaţă împreună cu caracteristici cantitative ori calitative ale celorlalţi receptori de membrană, a rezistenţei steroidice şi la azathioprină, precum şi a modelelor ecotaxice şi homing, au stabilit la nivelul releurilor periferice imune de gradul II (splină-ganglion) asupra populaţiilor de timocite, două modele:

a) menţinerea intactă, ca timocite virgine;

b) diferenţierea în continuare, sub influenţa mediului (66, 1043) recunoscîndu-se în mare 3 subpopulaţii: T_1 sau $T\gamma$ sau T_s sau TF_c+IgG.

T_2 sau $T\mu$ sau $T_{Fc}+I_gM$

T_3 sau T_k

α) Lc T_1: limfocite clare, cu durată de viaţă scurtă, model circulator lent, homing splenic (paracortex, periarteriolar) şi timic, rezistente la ser antilimfocitar (SAL), afectate de timectomie şi de ser anti Thy 1.2., dispar din splină la adultul timectomizat în mai puţin de 6 zile, CFR+ scad după imunizare, sensibile la azathioprină, rezistente la cortizon cu densitate scăzută a antigenelor θ, TL, G_{IX}, FA, cu densitate crescută a izoantigenului H_2, cu rol supresor în imunitatea humorală faţă de antigene timodependente, activate de antigene specifice, anticorpi specifici şi în special de con A, proteina C reactivă şi în reacţia GvH, controlate genetic de H_2K, activează CCDA, nu generează lc T_3.

β) Lc T_2: limfocite întunecate, cu durată lungă de viaţă, recirculante, cu homing ganglioni-sînge-limfă şi pulpă roşie splenică, sensibile la ser antilimfocitar şi anti-θ, neafectate de timectomie adultă, dar afectate de cea neonatală, se dezvoltă (după 6 ore) din pool-ul T_1 în ţesuturile limfatice periferice în timpul vieţii neonatale, cresc după imunizare (66), reactive în MLCr, sensibile la cortizon, cu sensibilitate intermediară la A_z, unele au rol Helper (Th, Tμ), densitate mică pentru θ şi Ly, densitate crescută a receptorilor pentru a rozetá eritrocitele de oaie (CFR), FA-(5), sînt controlate genetic de IA-IJ-IE şi generează lc T_3.

γ) Setul T_3, limfocite palide, cu densitate crescută pentru θ, puternic citotoxice, rezistente la cortizon.

Mixtura T_{2-3} conferă răspuns celular singenic citotoxic atît în culturi alogene, cît şi în r. GvH (66).

Distribuirea diferită în subseturi a lc T după stimulare cu mitogene/antigene (în anumite doze), conduce în mare la subpopulaţii ce se deosebesc ca morfologie, homing, conţinut ARN, producere de limfokine, chemotaxie, sensibilitate la iradiere şi cortizon, funcţii imunoreglatorii. Capacitatea supresoare a limfocitului T_1 sau Tμ se manifestă asupra răspunsului în anticorpi, asupra proliferării limfocitelor faţă de mitogene/alogene în MLC precum şi în generarea de limfocite T_k (T_3).

Scanned with OKEN Scanner

V. TIMUSUL ŞI NEOPLAZIA

Timusul susţine populaţia de limfocite T de-a lungul întregii vieţi, graţie unor hormoni timici, ce dirijează axul diferenţierii sectorului limfocitar T. Activitatea hormonilor timici este corelată cu procentul de limfocite T, ce exprimă pe suprafaţa membranei antigenul Thy 1,2. Serul derivat din timus, bogat în timopoetină acţionează inductor asupra limfocitului T, în prezenţa ubiquitinei. Activitatea timopoetinei este amplificată de doze mari de ubiquitină. Aceasta inhibă inducţia nespecifică via beta receptori adrenergici.

Anomaliile timice (congenitale ori dobîndite) se pot asocia unor stări de boală, ca autoimunitatea şi neoplazia.

Modelele animale, naturale ori experimentale dovedesc rolul jucat de timus în autoimunitate şi neoplazie.

Şoarecele AKR dezvoltă neoplasme limfoblastice, în care timusul este interesat în mod primordial. Virusul leucemiei murine induse prin iradiere se localizează în timus. Timusul afectat involuează înaintea apariţiei limfoamelor. Asemenea limfoame survin însă şi la şoarecele atimic congenital, la o vîrstă mai înaintată.

În leucemia limfoblastică există o lipsă a markerilor pe celulele nule. Se ştie că celulele nule alcătuiesc substratul morfologic celular al acestor neoplazii. Lipsa acestor markeri se poate datora fie unei anomalii intrinsece a limfocitelor nule, fie lipsei stimulului timic. Extractele timice pot suprima leucemia cu celule mononucleare a şoarecilor şi induc markeri de tip T celulelor nule, din leucemiile limfoblastice umane.

În leucemie, există un factor inhibitor cu greutate moleculară în jur de 30 000 daltoni, care interferează în acţiunea sa cu inducţia timopoetinei şi ubiquitinei. Acest factor inhibitor ar acţiona la nivelul receptorilor stimulaţi de timopoetină şi a celor inhibaţi de ubiquitină (respectiv receptorii beta adrenergici). El poate fi secretat fie de celulele leucemice, fie de un timus cu funcţie aberantă.

Se ştie că acţiunea inductoare a timopoetinei dispare după 70 ani, cît şi la copiii atimici congenital şi este mult diminuată la 2/3 din bolnavii cu leucemie limfoblastică.

Este posibil ca factorul inhibitor existent la bolnavii cu leucemie limfoblastică, prin interacţiunea sa cu limfocitele T pe calea diferenţierii să marcheze prin aceasta însăşi prima treaptă a bolii. Dacă lucrurile ar sta aşa, înseamnă că în această stare de boală nu ar exista o condiţionare prealabilă a limfocitului spre neoplazie.

APENDICELE

este un organ limfatic central, care alături de timus constituie primul nivel imunologic (443), regiunea domului fiind echivalent bursal.

Scanned with OKEN Scanner

Se știe că limfocitele bursale sînt singurele capabile a restaura morfologia bursală în recipiente tratate cu cyclofosfamidă.

Populația celulară de bază a apendicelui o constituie limfocitele CFR+, (cu raport B CFR/TCFR=1,4/1), celule imunocompetente, care cresc numeric după imunizare și sînt livrate organelor limfoimune periferice. Declinul acestor celule la nivel apendicular merge paralel cu creșterea lor în țesuturile limfatice periferice.

Primul releu alimentat de apendice cu limfocite CFR este splina. Prin splină are loc și migrarea limfocitelor apendiculare spre măduvă și timus.

Apendicele nu participă în răspunsul imun și la acest nivel nu are loc un răspuns de anticorpi. Totuși limfocitele B, care sintetizează anticorpi la nivel splenic, necesită un stagiu obligator în apendice.

Un set de limfocite apendiculare este de tip B, cu înalt nivel de membrană în IgM, cu rol în controlul și reactivitatea imunologică, cooperînd cu lc T.

Un alt set de limfocite apendiculare, lc A sînt PHA+, persistă după depleția limfocitară T, nu se localizează în ganglioni și acționează supresor asupra răspunsului de IgM și IgG, fapt demonstrat „in vitro" prin adiționare de celule apendiculare în culturi de limfocite.

SPLINA

este organul principal imunologic de al II-lea nivel, cu deosebită importanță atît în elaborarea răspunsului imun, ca homing și releu periferic al diferitelor populații limfocitare și ca primă sursă de limfocite active, oferită curentului sanghin.

Existența unui flux splenopet de la Măduvă-Apendice pentru limfocitele CFR+ și de la timus pentru timocite FA— și FA+ este corelat unui curent splenofug către măduvă, timus și ganglioni, sugerînd că la nivelul splinei ar fi un laborator imunologic în care s-ar desăvîrși maturarea unor seturi limfocitare T în vederea trimiterii spre ganglioni, iar pe de altă parte ar avea loc perfectarea competenței imunității humorale. Regiunea tecilor periarteriolare (PALS) constituie aria preferențială a limfocitelor T, iar pulpa roșie și foliculii splenici, homingul limfocitelor B.

Splina constituie în primul rînd un rezervor al limfocitelor-memorie cu durată lungă de viață, semnificînd un rol important în elaborarea răspunsului secundar (de 8 ori mai intens în splină decît în sînge), fapt confirmat și de aportul de populație CFR+ din MO și apendice, cu o populație de 2,2 mai mare a limfocitelor B decît T.

Răspunsul în anticorpi este efectuat de către limfocite B (PWM+), care obligator au trecut în prealabil printr-un stadiu apendicular și este modulat de splenocite T supresoare (care răspund la PWM, con A și PHA) și de un factor stimulator eliberat de monocit.

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpogeneza este efectuată de sistemul limfoimun al splinei, fie în cazul răspunsului primar, dar mai ales în cel secundar, grație splenocitelor-memorie rezidente.

Prin maturarea timocitelor imature FA+ la nivel splenic, prin existența unor seturi de lc T, cu rol supresor în imunitatea humorală și ca releu pentru lc T FA — în drumul spre ganglioni și homing al timocitelor FA+, splina își demonstrează rolul în complexitatea activității populației limfocitare T.

Mai mult, alături de un lot de aproximativ 10% de limfocite T cu antigen Thy 1.1., în splină există și un set de limfocite cu caracter mixt T—B exprimat prin prezența antigenelor de suprafață θ și Ig și a încărcăturii cu imunperoxidază (724).

În reacția HvG—GvH splina reprezintă zona de luptă a limfocitelor gazdei.

În imunologia tumorală rolul splinei este demonstrat prin efectele splenectomiei, care constau în:

1) Descreșterea factorilor blocatori serici (în special anticorpi și complexe imune) ce măresc protecția tumorii în procesul de rejecție.

2) Îndepărtarea lc T supresoare.

3) Augmentarea reacțiilor celular imune, totul dovedind existența unei populații de splenocite ce suprimă răspunsul imun față de tumori.

Modelul animal NZB/Dh+ asplenic-ereditar, cît și NZB atestă existența unui set de limfocite ce anulează pool-ul de limfocite medulare supresoare față de limfocite self reactive, demonstrînd prin aceasta rolul splinei uneori în inițierea și menținerea autoimunității.

GANGLIONII LIMFATICI

constituie un organ principal imunologic de nivelul II, care împreună cu splina au rol în elaborarea răspunsului imun de a acorda homing preferențial și un releu periferic diverselor populații limfocitare și de a comuta receptorii de suprafață imunoglobulinici ai lc B.

Limfocitele T vin la ganglion de la splină și se localizează în aria paracorticală ganglionară. Sînt celule recirculante, cu durată lungă de viață, prezentînd pe membrană antigenul Thy 1.1 și reprezintă aproximativ 10% din populația celulară a ganglionului.

Restul de 90% îl formează limfocitele B, cu arii preferențiale corticală și medulară. Posedă receptor Ig. Unele, cu durată de viață scurtă, se află la joncțiunea corticomedulară, sintetizează IgM, iau parte în răspunsul primar. Celulele A apendiculare nu au localizare preferențială, sînt puține în ganglion, rolul auxiliar în elaborarea răspunsului imun fiind în general acordat la acest nivel de lc T.

Centrii germinali sînt implicați în generarea limfocitelor B memorie, limfocite care au activitate susținută în zilele 6—12 după stimulul an-

Scanned with OKEN Scanner

tigenic şi nu contribuie direct la anticorposinteză. Limfocitele B producătoare de anticorpi sînt localizate în special în măduva ganglionului. Există o subpopulaţie de lc B cu durată de viaţă scurtă virgine, sesile, ce locuiesc în ganglioni şi răspund proliferativ la antigene, spre deosebire de celelalte populaţii de lc B memorie recirculante, cu durată lungă de viaţă (440).

Ganglionii constituie depozitul armat al grefei în r.GvH.

Populaţia limfoidă din epiteliul intestinal face parte tot din al II-lea nivel imunologic al ţesuturilor periferice limfoide. O subpopulaţie este precondiţionată sintezei unui lanţ greu isotip.

Un set de limfocite μ^+, cu Fc+IgM pe membrană, conţin în citoplasmă Ig A şi Ig G. Alt set de progenitori ai celulelor plasmatice intestinale Ig A sînt celule sIg A cu homing în centrii germinali Peyer care migrează prin limfatice în ganglionii mezenterici, ductul toracic, maturîndu-se în timpul migrării şi sintetizînd lanţ Ig A intracelular.

Cooperarea macrofagelor şi limfocitelor în timpul reacţiei imune faţă de antigene, are loc în sinusul medular al ganglionilor.

TONSILELE

În contrast cu limfocitele B, limfocitele T tonsilare au activitate crescută a alfa naftilacetat esterazei (ANAE). Astfel, reacţia alfa NAE poate fi considerată marker citochimic.

Numai o mică parte din limfocitele B tonsilare au activitate β glucoronidazică (βG) spre deosebire de totalitatea limfocitelor T. ce au această activitate normală.

LIMFOCITELE B

Limfocitele B sînt precursori ai celulelor producătoare de anticorpi (PCFA), radiorezistente, cu proprietăţi „homing" şi ecotaxie, diferite de ale limfocitelor T. Populează centrul domului apendicular, ariile periferice ale pulpei albe splenice, iar la nivelul ganglionului limfatic, cortexul superficial, măduva şi foliculii primari.

Modelul migrator al limfocitelor B, studiat prin transfer de limfocite marcate, are loc spre apendice, splină, ganglioni (1018). În cursul activării lc B pot surveni modificări ale acestui tipar migrator. În această situaţie, celula suferă transformări modulatorii ce-i imprimă o şi mai mare dificultate în străbaterea texturii de celule a ţesuturilor limfatice. Pără-

Scanned with OKEN Scanner

sirea ganglionilor este extrem de încetinită, fapt pentru care limfocitele B alcătuiesc doar 10% din populaţia ductului toracic.

Limfocitele B au putut fi selectate prin metode de fracţionare. Se folosesc astfel: cromatografia de afinitate în vederea reţinerii de lc cu receptori Ig; rozetarea eritrocitelor de oaie, îmbrăcate cu anticorpi IgM (EA), a eritrocitelor de oaie, îmbrăcate cu anticorpi şi complement (EAC) ori a eritrocitelor de şoarece (MRBC); detectarea receptorilor Fc (celule B Fc+), a antilanţurilor Ig cît şi serurile anti B (MBLA).

Sursa pură de limfocite B a fost obţinută prin utilizarea populaţiei celulare a conductului toracic de la şoarecele atimic „nude", cu răspuns pozitiv la LPS, slab la PWM şi absent la PHA, Con A şi în MLCr.

Diversele trepte de maturaţie ale lc B sînt reprezentate de subpopulaţii limfocitare ce diferă comportamental (1136, 1235) şi fizic, prin markeri de suprafaţă (fig. 7).

Ca şi în situaţia limfocitului T, ontogeneza limfocitului B se prezintă ca o stare de flux, cu apariţie secvenţială de situsuri sau receptori de suprafaţă, ce începe în viaţa intrauterină.

Primii markeri sînt cit Ig (pentru antigen, sintetizat endocelular [326] începînd din luna V-a intrauterină) şi MRBC (fig. 7).

1. În schimb primul receptor pentru antigen, specific limfocitului B virgin este sIg M (la şoarece, 8 sIg M) şi apare într-o fază ulterioară, deoarece Ig de membrană a limfocitului uman, mai precis subtipul de lanţ reflectă maturitate celulară.

În stadiul I ontogenetic (independent atît de lc T cît şi de stimul antigenic) fluxul diferenţierii realizează comutarea receptorilor de suprafaţă sIg M cu sIg D. Această comutare a receptorilor de suprafaţă are loc la nivelul II imunologic, adică în splină iniţial şi ulterior, dar mai intens, în ganglioni.

În stadiul II ontogenetic, sub influenţa limfocitului T şi a antigenelor, apar alte comutări: s IgG, s IgA. Diferenţierea la om a lc B poate fi atestată cu ajutorul metodelor imune şi autoradiografice. Omul sănătos prezintă lanţ K=18,5%; λ=2,8%; μ=12,1%; γ=10,5%; α=3,9%.

Imunoglobuline posibil prezente pe limfocitul B sînt: IgM (γμ) IgA (αA); IgG (IgG_2 a; γ2a); Ig H (IgG_2 b, γ2b) IgF(IgG_1; γ_1).

Receptorul s Ig este capabil a se lega cu determinantul antigenic şi este de obicei, specific identic cu Ig secretată de progenii lc B, după stimularea antigenică. Legarea receptorului Ig de antigen constituie împreună cu unirea complementului de receptorul C, primum movens al inducerii procesului de activare a limfocitului B.

În procesul diferenţierii lc B, funcţie de siteza Ig, există trei etape: prima a diferenţierii, cu o cIg (Ig intracelulară) fără concomitenţa Ig pe membrană; a doua etapă este cu aspect invers: Ig fără c Ig, iar a treia este cea terminală, ca plasmocit cu Ig citoplasmatică, cu absenţa tuturor receptorilor de membrană.

Procesul de maturare este un flux s IgM→s I_gD→s IgG→s IgA. În ceea ce priveşte Ig citoplasmatică nu există totdeauna deplină concordanţă cu cea de membrană. Astfel numai o infimă proporţie de limfocite B (11%) cu s IgD devin c IgD, toate limfocitele s IgA se transformă în c IgA, 30% din lc B s IgG se maturizează ca plasmocite c Ig G şi 70% din ele nu termină diferenţierea.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea lc B s IgM devin plasmocite c IgM, dar atît plasmocitele c IgG cît și c IgM nu-și menţin receptorii de suprafaţă.

Mai interesant este faptul că pe 10% din limfocite cu c IgM se află pe suprafaţa celulei atît s IgM cît și s IgD. Acest fenomen apare în special în stadiile precoce ale producţiei de c IgM.

Întrucît R Ig este o primă dar obligatorie etapă a diferenţierii lc B, situaţiile de împiedicare a apariţiei acestui receptor duc la abortarea viitoarei diferenţieri, celula rămînînd imatură și incapabilă a forma receptori pentru Fc și complement. E posibil ca un mecanism similar să stea la baza leucemiei acute și e sigur că setul de limfocite medulare Fc+ supresoare ce inhibă sinteza s Ig la nivelul limfocitului B self-reactiv, asigură selftoleranţa.

2. Al doilea receptor este cel pentru Fc și este prezent pe limfocitele cu receptor s IgM—D—A, fiind absent pe lc B cu receptor s IgG. Receptorul Fc leagă molecula de anticorp sau complexul antigen-anticorp de lc B și are un deosebit rol în citotoxicitatea mediată de anticorpi (CCDA).

Limfocitele B Fc— alcătuiesc setul celulelor producătoare de anticorpi IgG.

Limfocitele B Fc+ sînt rezidente în splină și au activitate supresoare. Acţiunea lor este sinergică cu răspunsul imun solubil (RISS) elaborat de limfocitul T supresor sub impulsul con A și cu FLG (factor ce leagă imunoglobina) eliberat de lc T stimulat alogenic. Lc B Fc+ sînt supresate de factorul supresiv (FSB), ce are determinanţi genetici la nivelul porţiunii telomerice a locusului de histocompatibilitate majoră (845).

3. Al treilea receptor, în cursul ontogenezei lc B, este cel pentru fracţiunea 3 b a complementului (RC_3)(326). Fracţiunea a treia a complementului este cel mai important factor ce reacţionează cu suprafaţa lc B. Prezenţa ori absenţa acestui receptor împarte lc B în două subpopulaţii LRC (pozitive și negative). Receptorul C_3 leagă C_3 activat, respectiv complexele antigen-anticorp-C′ explicînd rozetarea EACCFR.

În declanșarea răspunsului imun, alături de receptorul Ig, RC_3 pe lîngă că fixează complementul, constituie mediatorul nespecific al prezentării antigenului și facilitează recrutarea de către lc B a complexului Ig-Ag asociat limfocitului T ori macrofagelor.

Pe baza acestor 3 receptori se pot stabili subseturile de lc B în cîte 4 grupe pentru fiecare receptor s Ig:

C+Fc+; C—Fc+; C+Fc—; C—Fc—.

4. Receptori pentru mitogene LPS, PWM, DS, PPS.

5. Receptorul pentru virusul Epstein Barr (EPV).

6. Receptor capabil a rozetá eritrocitele de oaie, comun cu lc T și nule, și care permite constituirea marelui grup al limfocitelor CFR+ imunocompetente.

7. Receptor capabil a rozetá hematii de șoarece, caracteristice lc B uman (MRBC).

8. Aloantigenul B, cu greutate moleculară 45 000, codificat de un locus genetic lincat complexului de histocompatibilitate majoră HL—A (H_2), quasi identic cu locusul D (al MLC). Complexul de histocompatibili-

Scanned with OKEN Scanner

tate majoră codifică minimum 3 antigene: B, C, A; antigenul B fiind identic la om cu antigenul FOUR, iar A cu LA (corespondente cu D, K, la şoarece) (fig. 8).

Aloantigenele Ia sînt lincate cu produsele Ir, acţionînd ca un complex, ca receptor pentru antigen.

Ontogeneza limfocitelor B este extratimică şi cuprinde două stadii:

1. Diferenţierea lc B din lc stem medular, fază antigen independentă.

2. Diferenţierea lc formatoare de anticorpi (CFA) şi memorie (Y), fază indusă de antigen.

Dependenţa de sectorul T în maturarea lc B priveşte în primul rînd sintetizarea de către plasmocite a altor izotipuri decît IgM. Repartiţia celulelor plasmatice în organele limfoide ale şoarecelui atimic atestă o substanţială descreştere a celulelor ce conţin IgG_1—IgA, cu păstrarea proporţiei a celor ce sintetizează IgM. Absenţa centrilor germinativi la animalul „nude" sugerează că lc B virgine sînt normale, defecţiunea existînd doar pe linia diferenţierii şi proliferării (1369). În diferenţierea limfocituiui B sectorul T are un rol important prin timocite, lc T helper şi lc T supresoare (T_M, T_C).

Limfocitul T_h ($T\mu$) acţionează cooperativ numai faţă de antigenele TD, în timp ce lc $T\gamma$ exercită supresie nespecifică asupra răspunsului primar de anticorpi. Lc T acţionează modulator asupra receptorului Fc (542). Timocitele eliberează mediatori ce augmentează producerea de imunoglobuline. Aceşti mediatori fie generează lc Th, fie îi activează, fie sensibilizează limfocitul B la acţiunea amplificatoare a lc T_h (966).

Diferenţele comportamentale ale lc B permit stabilirea mai multor subpopulaţii:

I. Lc B_1, neinduse antigenic, timoindependente (TI), progenitori ai celulelor formatoare de anticorpi IgM (CFA), aderente la sticlă, radiorezistente (417, 757, 758, 1222, 1223) cu apariţie precoce în răspunsul imun (18, 483, 404, 758) şi mobilitate electroforetică rapidă.

II. Lc B_2 induse antigenic (parte timodependente [TD], parte timoindependente), limfocite B memorie IgG (Y), progenitori ai CFA IgG, cu durată de viaţă lungă, recirculante ori fixe, mobilitate electroforetică lentă, neaderente, cu răspuns kinetic lent.

Lc B_1 şi B_2 constituie stadii reversibile graţie metastabilităţii limfocitare.

Lc B_2 se pot diferenţia în subseturi după natura agentului stimulator: antigen ori mitogen (809).

Existenţa subpopulaţiilor diferite de lc B_2 care să răspundă la antigene timodependente şi timoindependente se datorează prezenţei unor receptori (neimunoglobulinici), capabili a recepţiona semnale adecvate. În timp ce activarea lc B_{TD} de către antigene timodependente este comună diverselor antigene TD, activarea de către antigene timoindependente (lc B_{TI}) este individualizată şi depinde de proprietăţi intrinseci ale antigenelor, de nevoia de macrofage helper şi de receptori specializaţi.

Limfocitele B_{TD} pot să comute spre lc B_{TI} dacă antigenul este în doză suficientă şi există condiţie specială de maturare a limfocitului tradusă prin atitudinea sintetizării de receptori specifici.

Aşadar lc B_{TD} şi B_{TI} reprezintă două trepte diferite de maturaţie ale Lc B_2, fiecare caracterizîndu-se prin prezenţa de receptori specifici.

Scanned with OKEN Scanner

III. Lc B_3 induse antigenic, celule formatoare de anticorpi (plasmocitice) (CFA), stadiu ireversibil, cu mobilitate electroforetică rapidă.

Răspunsul la materiale antigenice TI cu două antigene (Ficoll și Dextran) apare mai tîrziu ontogenetic decît la cele cu un antigen (LPS). Un șoarece (CBA/N) poate fi TI-1 antigen pozitiv, iar TI-2 antigene negativ. Răspunsul lc B_2 la antigene ce se deosebesc cantitativ numeric, ori calitativ, reprezintă evenimente, secvențiale ontogenetic, maturarea fiind independentă de lc T (781, 968). Astfel limfocitele B imature sînt transformate de LPS în lc B mature, iar asupra acestora nu poate acționa decît PPS. Bineînțeles că aceste substanțe nu pot activa decît prin intermediul unor receptori ce apar și dispar în diverse stadii ontogenetice. În măduva osoasă există doar lc B asupra cărora acționează exclusiv DS, în timp ce în splină există toate trei seturile de limfocite B_2.

Activatorii policlonali ai lc B sînt antigenele TD, TI, lc T, mitogenele și au trei nivele de activitate:

1. În concentrații joase, toate antigenele TI promovează turnover-ul sIg.
2. În concentrații intermediare, cele mai multe antigene TI produc răspuns de anticorpi policlonali.
3. În concentrații înalte, doar cîteva antigene TI și mitogene produc proliferarea limfocitelor B.

Activarea policlonală in vitro a lc B exprimată prin sinteza și secreția de Ig este un proces timodependent, reglat de balanța limfocitelor T_h/T_s (361, 533, 535), modulat de factori solubili, substanțe farmacologice (362) și mai ales de o populație de lc T supresoare generate de con A (534, 535, 536, 537).

LIMFOCITELE NULE

Sînt celulele cărora le lipsesc markerii de suprafață caracteristici lc B și lc T; Ig—, C—, Fc—, θ—.

Sînt progenitori ai limfocitelor NK, după ce sintetizează markerul de suprafață Fc.

LIMFOCITELE NK (Ig—, C—, θ—, Fc+)

Concepția mecanismului de supraveghere antitumorală realizată de limfocite T a suferit revizuire în urma a două constatări epocale:

1. Șoarecele „nude" atimic nu/nu prezintă o incidență scăzută a tumorilor spontane.
2. Șoarecele timectomizat ori iradiat letal rezistă inoculărilor tumorale. În continuare, cercetările pe om și animal au dus la concluzia că apărarea celulară antitumorală revine celulelor NK (natural killer), capabile a liza in vitro celulele tumorale.

Limfocitele NK sînt celule medulare mici, neaderente, radiorezistente fără markeri de suprafață caracteristici lc mature T ori B, capabile a se diferenția în celule citotoxice din precursori medulari (lc nule) (714), fără a suferi vreo influență timică, deci exclusiv medulodependente

Scanned with OKEN Scanner

avînd ca marker de suprafață Fc+, precum și glicolipidul ganglio-N-tetraosylceramid (asialo GM 1).

Joasa activitate de rozetare a eritrocitelor de oaie, cît și sensibilitatea la ser anti T au condus pe unii cercetători (1015) să considere lc NK, celulă pre T (1372).

Această ipoteză s-a întărit și prin constatarea prezenței pe membrană a unui aloantigen Ly 5.

Pentru alți cercetători, lc NK ar fi un premonocit, deoarece este neaderent, nefagocitic, esterază negativ. În plus ambele celule au aceeași selectivitate față de CT (753) și pot pierde Fc în MLC.

Lc NK are determinism genetic de tip poligenic printre care gene ale complexului major de histocompatibilitate. Variabilitatea intensității citotoxicității a celulelor NK in vitro a dus la stabilirea unor linii de animale cu înaltă și joasă activitate antitumorală.

Între activitatea lc NK și a macrofagelor există o relație inversă. Inducția autoimunității în infecții virale se poate datora în largă măsură emergenței limfocitelor NK, cu potențial „ucigător" față de orice celulă (1014). Generarea lc NK autoagresivi poate conduce pe de o parte la limitarea infecției virale, dar în același timp la inițierea autoimunității.

Lc NK recunosc în special celule țintă tumorale cu antigene virale ARN. Ele pot de asemenea să acționeze asupra celulei țintă, învelite cu anticorpi. În această ultimă situație citotoxicitatea se bazează pe recunoașterea regiunei Fc a anticorpilor IgG fixați pe CT de către receptori Fc de pe suprafața lc NK. Prin această acțiune, lc NK cooperează cu celulele producătoare de anticorpi antițintă (anticorpi necitotoxici per se).

Limfocitele AK (ucigașe anormale) ar constitui o activare a lc NK sau a unui set de lc T (633).

Există o heterogenitate de limfocite NK. Deși toate celulele K/NK pot media CCDA, nu toate celulele K/NK pot fi capabile a ucide orice celulă țintă sensibilă pentru NK. Acest lucru se explică prin aceea că celula K posedă receptor Fc, proprietate comună cu a celulelor NK. În schimb, limfocitele NK posedă și alți receptori grație cărora acționează în citotoxicitatea naturală, receptori care sînt deosebiți de la un subset NK la alt subset NK și care nu se întîlnesc la celulele K.

Citotoxicitatea mediată de lc NK este activată după inoculare de Corynebacterium parvum, celule tumorale, virusuri ori polinucleotide sintetice, prin intermediul creșterii cantitative a interferonului tip I (1014).

MACROFAGELE

Macrofagele constituie o populație celulară extrem de heterogenă, angajată în imunitate prin:

1. Inițierea răspunsului imun, concentrînd, menținînd și prezentînd antigenul sub formă înalt imunogenică la nivelul membranei lc T și B (506, 913, 1224).

Scanned with OKEN Scanner

2. Controlul funcţiilor imunocitelor prin secreţie de mediatori ce inhibă ori măresc proliferarea celulară.

3. Controlul genetic al răspunsului imun (1090).

S-a putut realiza în culturi de lc stem medulare murine, dezvoltarea şi creşterea clonală a macrofagelor murine odată cu apariţia receptorului de membrană Ia. Se consideră că diversele subpopulaţii de macrofage îşi au originea în lc stem medulare de-a lungul unei căi particulare de diferenţiere (1300).

Rolul reglator al macrofagelor în răspunsul imun se exprimă printr-un spectru larg de factori imuno-modulatori elaboraţi de aceste celule, prin acţiunea directă de contact cu celula ţintă, cît şi prin determinismul jucat de antigene Ia ale macrofagului în răspunsul imun al limfocitelor T, faţă de antigen.

Macrofagele sînt reţinute la nivelul focarului imun de către o limfokină (MIF), eliberată de limfocitul T activat, care acţionează asupra unui receptor de pe suprafaţa macrofagului.

Macrofagele preiau antigenul, pe care-l predau ca atare, ori prelucrat limfocitelor T, pe care le activează iniţiind astfel răspunsul imun, atît mediat celular cît şi humoral.

Receptorii de pe suprafaţa macrofagelor, codificaţi de genele CMH sînt intim implicaţi în predarea materialului antigenic, controlînd specificitatea răspunsului imun (147). Astfel lc T, ce mediază atît imunitatea celulară cît şi cea humorală (activitate helper), în timpul răspunsului secundar, trebuie să corespundă determinanţilor Ia exprimaţi pe macrofagul ce oferă antigenul. Răspunsul secundar este realizat numai cînd antigenele Ia de pe suprafaţa macrofagului sînt identice cu cele ale macrofagului ce a prezentat prima dată antigenul limfocitului T (147).

În fazele de recunoaştere, proliferare şi diferenţiere s-a constatat că pentru obţinerea activării lc T de către antigene/mitogene sînt necesare două semnale: primul eliberat de antigen/celulă alogenă/mitogen, iar al doilea, un factor solubil, produs de macrofage (LAL). În vederea eliberării unei cantităţi susţinute de LAL, macrofagele sînt stimulate cu adjuvanţi ca LPS, Freund, retinol, BCG. Un fapt de deosebită importanţă este că în vederea acestei activări, limfocitele T au nevoie de factor activator macrofagic în cantitate mică. Pentru a obţine într-un sistem alogenic limfocitar T din MLC un răspuns mitotic şi citotoxic amplificat, e necesar a adăuga un număr infim de macrofage. Lc T şi macrofagele sînt celule ce recunosc aloantigenele şi au funcţie ucigaşă şi acţionează în rejecţia celulelor tumorale şi a grefelor, cu antigene de histoincompatibilitate. În culturi de amestec de macrofage (MMC), antigenele nu sînt recunoscute decît după ce contactul intim între macrofage şi celula ţintă a fost mediat de un factor secretat de limfocitul T, anticorpul citofil, care se ataşează pe suprafaţa macrofagului. Interferonul are abilitatea de a activa macrofagele în acţiunea citotoxică tumoricidă (1148).

În cultura de amestec de limfocite (alogene şi autogene) macrofagele au rol stimulator (474), probabil prin molecule Ia, iar diferenţa cantitativă în mărimea răspunsului proliferativ e corelată numărului de macrofage (1252).

Scanned with OKEN Scanner

Distrugerea celulei ţintă de către macrofag „in vivo" cît şi „in vitro" este determinată de o substanţă secretată de macrofag, citotoxina macrofagică şi are loc în absenţa serului imun.

Lc T activat eliberează doi mediatori (MIF şi anticorp citofil), graţie cărora macrofagul este reţinut în focarul imun şi i se conferă abilitate citotoxică. În plus, ultima calitate este întărită de interferon. Pe de altă parte, macrofagul activat eliberează LAL, factor activator pentru lc T.

Cercetări relativ recente vin în sprijinul unui determinism genetic al capacităţii tumoricide, tradus prin existenţa unui sistem macrofagic extrem de citotoxic faţă de celule alogene, controlat de gene lincate, genelor cu răspuns endotoxinic (lps) (1432).

Activitatea macrofagelor este modulată de nivelul cAMP (643), augmentată de interferon, reglată de limfokine şi de produse intermediare din fazele imun-reglatorii. Această activitate macrofagică este măsurată prin următoarele criterii: inhibiţia migrării, chemotaxie, activare tumoricidă, rezistenţă la infecţia intracelulară, producerea şi eliberarea de plasminogen activat, creşterea aderenţei şi a adenilciclazei de membrană, cît şi a materialului dens electronic de suprafaţă, a pinocitozei, a oxidării glucozei plasmatice, descreşterea fosfatazei acide lizozomale, a cathepsinei B şi a beta glucoronidazei.

Rolul macrofagelor în imunitatea humorală se desfăşoară la mai multe nivele:

1. Cooperarea limfocitelor T—B: a). Prezenţa aceluiaşi antigen Ia pe suprafaţa limfocitului T şi pe a macrofagului, la I-a şi la a II-a stimulare antigenică. b) Factorul solubil corelat genetic (FCG) (643).

2. Activarea limfocitelor B în răspunsul primar şi secundar este macrofago-dependent.

3. Efect nutritiv asupra proliferării limfocitare în sinteza de anticorpi, a răspunsului primar, fapt demonstrat în MLC r.

4. Acţiune de modulare a activării limfocitare prin stimulare/inhibiţie asupra proliferării limfocitelor, cît şi asupra sintezei de ADN în limfocite.

La rîndul lor macrofagele şi precursorii acestora pot fi stimulate de limfokinele limfocitelor activate. Un criteriu al activării macrofagelor în procesul hipersensibilităţii întîrziate îl constituie creşterea mobilităţii electroforetice a macrofagelor, măsurată prin testul Field-Caspary. Acest test este deteriorat în scleroza multiplă şi în tumori cerebrale.

Sinergia macrofag-limfocit T radiosensibil, în producerea factorului activator osteoclast (FAO) eliberat de limfocite, are rol deosebit în producerea leziunilor osoase din inflamaţiile cronice şi din neoplasm.

Heterogenitatea morfologică a macrofagelor este dublată de cea funcţională, permiţînd stabilirea de criterii ale separării acestor celule în subseturi (469, 1354).

După injectarea cu Corynebacterium parvum (727) s-au evidenţiat răspunsurile aparent contradictorii ale macrofagelor, demonstrîndu-se că există două subpopulaţii de macrofage distincte funcţional, cu proprietăţi stimulatorii ori supresive, care apar secvenţial.

I. Monocit (celulă A, accesorie) asemănătoare macrofagului (macrofag mic), stimulatoare a proceselor imune.

Scanned with OKEN Scanner

II. Macrofag mediu, corespunzător stadiului inflamator.
III. Macrofag mare (celulă antitumorală imunosupresivă).

Macrofagul mare este mai puțin eficient în inducerea blastogenezei decît cel mic și rolul său este corelat probabil receptorilor Ia de pe suprafața membranei. Astfel macrofagul (celulă maturată de factori) ar supresa răspunsul imun prin acțiune de contact celular, realizînd feed-back imun negativ (fig. 11), iar monocitul (celula A) ar augmenta reacția imună prin factori solubili eliberați (LAL).

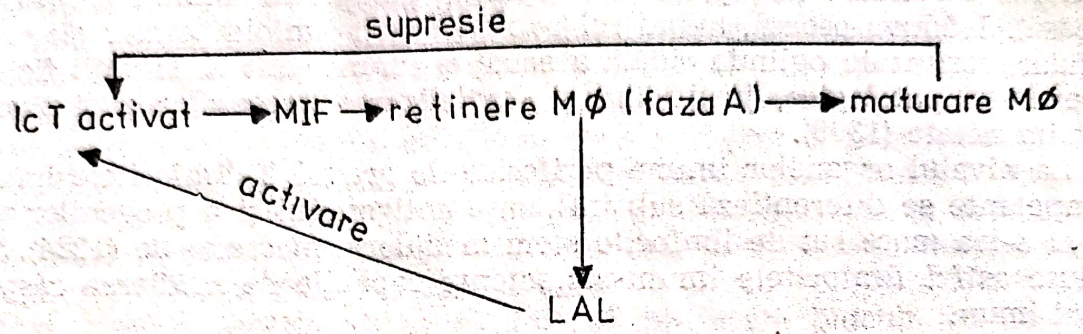


Fig. 11

Expresia concomitentă a antigenelor Ia și funcției imune în aceeași populație de macrofage sugerează că controlul genetic al răspunsului imun (Ir) e mediat prin structuri antigenice Ia exprimate pe macrofage (34, 143, 1396, 1412). Astfel antigenele Ia exprimate pe macrofage sînt necesare răspunsului imun și pot fi produse ale genei Ir (1396).

Rolul macrofagului se extinde și asupra perioadei inflamatorii, post-imună, imediată, cînd inflamația este direcționată de activarea sistemului C′.

Producerea limfokinei MCS (monocit complement stimulator) este rezultatul cooperării între Lc T-MØ avînd rol în sinteza componentei C_2 și se adaugă activării și altor componente C′ de către macrofag: C_{1-4} properdina, factorul B, D.

CELULELE RETICULARE

Asemănătoare fibroblastelor, au acțiune fagocitică, posedă receptori Fc și C_3, formează textura organelor imunologice și reține timocitele și limfocitele B periferice bogate în receptori Ig. Limfocitele B au caracter sesil și se găsesc în procent crescut în regiunile limphonului, bogate în celule reticulare.

Segregarea lc T și B în diverse arii limfatice se face grație unor factori solubili produși de aceștia, dar mai ales interacțiunii între celulele reticulare și timocite ori limfocite. În timp ce timocitele lc B sînt aderente, lc recirculante (în special T) pot străbate textura organelor imune (525).

Scanned with OKEN Scanner

RĂSPUNSUL IMUN

Limfocitele mici imunocompetente ce-şi au originea în limfocitele stem medulare sînt diferenţiate într-o primă treaptă la nivelul organelor limfoide primare centrale (măduvă, timus, apendice şi ficatul fetal). Migrînd din aceste organe, ele se stabilesc în anumite arii ale organelor limfoide secundare sau periferice (splina, ganglionii limfatici, măduva osoasă). Măduva osoasă, avînd rol atît de organ limfoid primar cît şi secundar, constituie oglinda fidelă a ecuaţiei imune, atît în situaţii fiziologice cît şi patologice, justificînd şi stadializarea proceselor evolutive în autoimunitate (1300).

La nivelul organelor imune periferice de gradul 2, limfocitele imunocompetente se diferenţiază sub influenţa antigenului şi a progenilor celui de al 3-lea mare set de limfocite stem medulare, macrofagele (1224). Sînt induse astfel limfocitele imunocompetente capabile de medierea răspunsului imun.

Pool-ul de limfocite imunocompetente poate fi clasificat în subpopulaţii B, T şi NK, care se deosebesc prin aspectul vilos (B) ori neted al membranei (T), prin fenotipul antigenelor de membrană MBLA pentru B, θ pentru T, absenţa amîndorura la lc NK.

Răspunsul imun constă din evenimente controlate genetic, prin interacţiunea celulelor imunocompetente, a macrofagelor şi antigenului.

CONDIŢIA DE BAZĂ A RECUNOAŞTERII ANTIGENULUI

Fenomenul recunoaşterii constă în dubla recunoaştere de către o subpopulaţie de lc T ce posedă marker Ly 1+2—3—, pe de o parte a receptorului Ia de pe membrana macrofagului, iar pe de altă parte a antigenului (nonself ori self alterat) prezentat de acest macrofag. Lc T odată imunizat nu va putea răspunde la o reîntîlnire cu antigenul (răspunsul secundar T) decît dacă acesta este prezentat de un macrofag cu acelaşi receptor Ia, pe care l-a purtat celula accesorie cu ocazia primei imunizări.

Diversitatea răspunsurilor imune se bazează pe diversitatea receptorilor prezenţi pe membranele limfocitelor imunocompetente (29), implicaţi în interacţiunea cu antigenele nonselfului.

Distribuţia receptorilor de recunoaştere imunologică permite o subîmpărţire în cadrul populaţiilor limfocitare:

1. Macrofage: Ig—Fc+C+
2. Limfocite B: sIg — MRBC+ (stadii f. precoce) şi sIg+MRBC+ (densitate înaltă) subîmpărţite în 4 grupe (C+Fc+, C—Fc+, C+Fc—, C—Fc—).
3. Limfocite T: Ig (densitate joasă), C—, Fc+ numai în 15% ca splenocite active, SRBC+, sistem Ly 1.2.3.

Scanned with OKEN Scanner

4. Limfocite nule: prezente 93% în măduva osoasă: Ig—C—Fc—.
5. Lc NK: Ig—C—Fc+.

Membrana subordonează complexul structural al întregii celule şi constituie un sistem cu 3 componente:

1. receptor — pentru recunoaşterea antigenului;
2. efector — care mediază modificările în funcţia celulei (mesagerul secund al sistemului adenyl-ciclază);
3. traductor — ce cuplează receptorul cu efectorul.

Prima etapă a elaborării răspunsului imun este *recunoaşterea* antigenului (mesagerul primar) de către receptorul de suprafaţă, complementar de pe limfocit. Ca urmare a acestei interacţiuni, este indusă o redistribuire a receptorului, cu formare de agregate şi polarizare de bonete. Modificarea conformaţională schimbă starea funcţională a structurilor adiacente. Adenilciclaza din membrană este activată şi este eliberat c AMP, al cărui nivel se află în echilibru prin mecanismul feedback al ionilor de calciu (402). cAMP şi ionii de calciu reprezintă mesagerii secunzi, cuplaţi funcţional, ce modulează procesele biochimice celulare de activare a unor proteinkinaze. Aceste enzime intervin la nivel ribosomal, în sinteza proteinelor ce controlează mecanismele represiei nucleare, ale diferenţierii celulare.

Al treilea mesager este c GMP care favorizează proliferarea celulară şi a cărui acţiune sinergică cu ionii de calciu, antagonizează c AMP.

Astfel în cursul *activării limfocitului* (transformare blastică) nivelul c AMP scade, în paralel cu creşterea ionilor de calciu şi a c GPM, în timp ce în anticorposinteză fenomenele sînt inverse.

Limfocitul mic este activat sub acţiunea stimulatoare a agenţilor specifici şi nespecifici. Agenţii specifici sînt antigene solubile, ori legate de celule ce acţionează la nivelul receptorilor pentru antigen. Procesul activării cere limfocite, celule aderente (monocite, celule A), ser. Agenţii nespecifici sînt: mitogene, ser antilimfocitar, streptolisină O, anticorpi dirijaţi faţă de receptorii de antigene de suprafaţă.

Mitogenele stimulează populaţii pure de limfocite în absenţa serului, acţionînd cu receptori distribuiţi pe multe tipuri de limfocite T şi B, existînd mitogene specifice pentru limfocitele T (PHA, conA etc.) şi pentru limfocitele B (DS, LPS, SpA etc.).

Setul de limfocite B Ig— (fază precoce a diferenţierii) sub acţiunea mitogenului va realiza exclusiv o transformare blastică. În fazele mai înaintate ale diferenţierii, limfocitele B Ig+, sub stimul mitogenic sintetizează Ig, fără specificitate de anticorpi. Sinteza de anticorpi policlonali apare în timp, într-o anumită ordine odată cu situsuri de membrană (DS, LPS, PPD) (196), încît numai între-un grad avansat, de diferenţiere, celula B are abilitatea sintezei de anticorpi definiţi.

Activarea limfocitului T deschide scena imunităţii mediate celular, această activare cunoscînd mai multe trepte (dependente de agentul stimulator). Ele constau din ataşarea ligandului de receptor, urmată de redistribuirea receptorilor, formare de agregate, polarizare de bonete, modificări conformaţionale ale structurilor adiacente, transmiterea de semnal pe calea mesagerului secund spre nucleu, cu creştere a sintezei ARN—ADN şi proteinelor (1345), conducînd fie la transformarea blastică, fie la sinteză cu eliminare de mediatori chimici, fie la ambele pro-

Scanned with OKEN Scanner

cese. Există subseturi de limfocite specializate pentru cele 3 situații. O a patra eventualitate este oferită de limfocite B, în care activarea finalizează diferențierea celulară spre plasmocit. Atît celulele blastice cît și mediatorii chimici pot realiza efect citotoxic (1345).

S-a stabilit că două săruri de fenilimidotiazol (tetramisol-racemic și levamisol) modulează răspunsul imun. Doza și timpul de administrare corelate stimulului antigenic pot augmenta ori deprima activarea celulelor CFR în răspunsul imun.

Blastogeneza este influențată de temperatură; de natura antigenului, mitogenului; de dependența/independența antigenului de limfocitul T (în cazul activării limfocitului B); de compoziția serului (lipsa factorilor inhibitori la cei din grupa AB); de factori inhibitori (autoanticorpi; complex antigen-anticorp) ce îmbracă limfocitul reactiv; de imunoglobuline ce exercită în general control feedback asupra imunității; de anticorpi alogeni față de produse HLA ce reacționează în MLC asupra celulelor din amestec.

Imunitatea celulară este mediată în principal de lc T, care recunoaște antigenul, proliferează (blastogeneză) și eliberează mediatori solubili (limfokine) ce atrag și activează macrofagele.

Întrucît sînt și alte limfocite care determină acest fel de imunitate celulară, s-a introdus de curînd o nouă terminologie și clasificare care definește cu precizie reacțiile imunologice (1345).

Se cunosc 6 tipuri de imunitate celulară:

I. IMCNK = mediată de limfocitul NK
II. IMCT = mediată de limfocitul T
III. IMCB = mediată de limfocitul B
IV. IMCDA = dependentă de anticorpi
V. IMCDAA = dependentă de complexe imune antigen-anticorp
VI. IMCC′ = dependentă de complement

ultimele trei putînd fi considerate variante ale tipului III (IMCB).

I. IMUNITATEA MEDIATĂ CELULAR DE LIMFOCITUL NK (IMCNK)

Se prezintă ca rezistență naturală în imunitatea antitumorală (hemolimfomatoze), antibacteriană și antiparazitară.

Limfocitele NK sînt medulodependente și sînt distruse prin iradiere medulară, administrare de ser antimăduvă, ^{89}Sr. Abrogarea lor funcțională se poate realiza prin administrare de substanțe ce distrug macrofagele. În schimb agenții infecțioși ce induc producerea de interferon constituie un mecanism de activare a IMCNK prin creșterea numărului efectiv de celule NK.

Scanned with OKEN Scanner

Citotoxicitatea nespecifică reprezintă cel mai important mecanism al citotoxicității și este realizată în cea mai mare măsură de lc NK.

Nu se cunoaște precis mecanismul recunoașterii în cazul lc NK.

Se știe că lc NK reacționează față de antigene ce sînt generate de loci asociați zonelor terminale K ori D ale complexului major de histocompatibilitate.

Macrofagele joacă rol esențial în declanșarea acestui fel de imunitate, posibil printr-un eveniment de dublă recunoaștere, similar cu cel cerut pentru activarea lc T.

II. IMUNITATEA MEDIATĂ CELULAR DE LC T (IMCT)

Este inițiată de stimularea lc T. Se cunosc mai multe tipuri de lc T interesate în IMCT; lc T citotoxic (T_k), lc T specific supresor (Ts) al HI și lc T supresor nespecific (Tns).

În reacția clasică de imunitate mediată celular, lc T eliberează limfokine. Acest sistem de hormoni tisulari modulează răspunsul imun, ori mediază nespecific inflamația cu producere și reparare de leziuni locale.

Limfokinele servesc de legătură între reacția imunologică și reacția inflamatorie, jucînd, în imunitatea mediată celular, rolul complementului din imunitatea humorală. Astfel se poate spune că sistemul imun asigură un cuplu inseparabil cu sistemul inflamator, dovedind că organismul răspunde la atac cu o defensivă combinată. Aceste limfokine au deosebită importanță în aspectele variate ale apărării, fiind considerate (1345) ca citokine ce mediază un mecanism efector în imunitatea mediată celular și un efect helper/supresor în cea humorală.

Se cunosc următoarele grupe de limfokine, ținînd seama de criteriul funcțional:

1. Limfokine ce mobilizează și activează celulele inflamatorii: factor chemotaxic pentru monocite, factor activator pentru macrofage promotor al stimulării eosinofile, factori chemotaxici pentru bazofile și neutrofile, factor de transformare a limfocitelor (FTL), factor inhibitor leucocitar (FIL) (157, 188, 1533).
2. Cu efecte endoteliale vasculare.
3. Factori de maturare pentru limfocitele T și B: timopoetina, factor stimulator de colonii, factor stimulator nespecific B (59, 60, 61), ce poartă determinanți Ia.
4. Limfokine ce previn autoimunitatea.
5. Cu efecte de inducție a toleranței imunitare (factor supresiv antigen specific).
6. Pentru reglarea răspunsului imun (factor supresor în MLC și factor supresor solubil al răspunsului imun).
7. Inhibitor al sintezei ADN în vederea restricției răspunsului imun la antigene competiționale.

Scanned with OKEN Scanner

8. Factori de cooperare a macrofagelor, limfocitelor T și B în răspunsul imun (factor T antigen specific, factor cu efect alogen, factor mitogenetic).

9. Factor activator ganglionar, pentru depozitarea specifică a limfocitelor în splină și ganglioni.

10. Factor ce induce angiogeneza, în vederea stimulării creșterii fibroblastelor și vaselor de sînge.

11. Limfokine dotate cu proprietatea de distrugere și inactivare a celulelor țintă (limfotoxină, factor asistent ucigaș — FAK —).

Limfocitele T pot recunoaște antigenele străine de histoincompatibilitate, grație receptorilor de membrană. Această proprietate de recunoaștere este corelată abilității de rejecție a grefelor și de supraveghere antitumorală prin citotoxicitate mediată de limfocit, independentă de complement, cu ajutorul limfotoxinei.

Limfotoxina este o limfokină cu greutate moleculară 80 000—90 000, elaborată de limfocitele T, B și nule.

Limfotoxina este implicată în distrugerea celulei-țintă prin acțiune litică de membrană. În MLC, limfotoxina poate rezulta din acțiunea mitogenelor (mai puțin PHA), ori a limfocitelor alogene asupra limfocitelor umane. Este toxină celulară nespecifică, solubilă, neutralizată de anticorpi antilimfotoxină (preparați la iepure imunizat cu supernatante ale celulelor splenice umane, stimulate mitogenetic) (1353).

Receptorul specific pentru limfotoxină se află pe membrana celulei-țintă. În cazul celulelor sensibile există o mare afinitate pentru limfotoxină, exprimată prin densitate crescută de receptori (pînă la 600 receptori pentru Lt/celulă). Detectarea acestor receptori ai limfotoxinei sugerează o metodă imunosupresoare, ce ar consta din sintetizarea substanțelor analoage limfotoxinei, care ar acționa antagonist competitiv cu situsurile reactive. Administrarea lor ar interfera cu receptorul și nu ar afecta celula, ca în cazul antimetaboliților.

În cadrul IMCT, limfocitul T poate acționa singur ori împreună cu alte celule.

1. Lc T poate acționa singur, eliberînd limfokine. În cazul secreției de interferon și limfotoxină produce citotoxicitate.

2. Lc T acționează împreună cu alte celule în următoarele situații:

a) Cooperarea lc T_h (lc T) cu macrofagele (celule A) și limfocitele B (depozitate în centrul germinativ) în vederea răspunsului primar și secundar de anticorpi.

b) Poate stimula proliferarea constituienților tisulari (celule „goblet“) în intestin, ori a celulelor hemopoetice (leziuni spleno-medulare în r GvH).

c) În leziunea clasică a IMC atrage prin limfokine alte celule imune (macrofage ori celule inflamatorii nespecifice) și realizează de obicei hipersensibilitatea întîrziată, iar uneori granulomul.

Limfocitul T care mediază *hipersensibilitatea întîrziată* este Lc T_h Ly 1, Ia— cu durată de viață lungă.

Reacția de HI e determinată de genă autosomală dominantă de răspuns imun (Ir), lincată locusului de histocompatibilitate majoră. ARN extras din limfocitul sensibilizat față de un antigen, transferat unui limfocit „nonresponder“ în prezența antigenului, îi conferă posibilita-

Scanned with OKEN Scanner

tea de a elibera MIF și reacția de HI. ARN facilitează astfel recunoașterea antigenului, inducînd un proces de activare, substituindu-se unei defecțiuni genetice Ir. ARN funcționează ca o moleculă informațională pentru răspunsul imun, utilizînd mașinăria biosintetică a unei celule „nonresponder", pe care o direcționează spre sinteza unui produs capabil a recunoaște și a reactiva cu antigenul. Se confirmă că gena Ir determină sinteza receptorului pentru antigen pe limfocitul T, pe care-l face capabil a iniția răspunsul imun. HI este de înaltă specificitate și se dezvoltă în multe infecții, în autoimunitate, în imunizarea artificială, condiționată de doze mici de antigen, fără inducere de anticorpi (354, 955, 1081, 1082) ori de antigen modificat în emulsie de bacterii. Reacția HI este puternică și prelungită cînd se folosește un adjuvant, ori în caz de infecție lentă. Este inhibată de ser antilimfocitar, de actinomicină și este deprimată temporar de doze mari de antigene.

Limfocitele pool-ului T, participante la reacția de hipersensibilitate întîrziată, contribuie esențial la o reacție plasmocitică extensivă, nespecifică, prin activarea limfocitelor nespecifice, care pot fi precursori ai celulelor locale formatoare de anticorpi față de alte antigene locale decît cele interesate în hipersensibilitatea întîrziată. Se știe că factorul răspunzător al activării nespecifice limfocitare este o globulină, capabilă de distrugerea alogrefelor in vivo și inhibiție alogenică in vitro. S-a concluzionat că acest *factor solubil T* (FST), prezent în supernatantul limfocitelor T stimulate cu mitogene/alogene/antigene, conferă timocitelor parte din calitățile lc T mature (abilitatea de a participa în MLC, rGvH) deci le induce imunocompetența T. Calitatea sa primordială este de a augmenta exprimarea antigenelor H_2 (K/D) la nivelul timocitelor.

Aceste antigene (K/D) conferă limfocitului atît imunocompetență cît și citotoxicitate, atribute ce nu sînt influențate de antigenele Thy, Ly, Ia.

FST constituie așadar factor de transfer al imunității celular mediate conferind recipientului tolerant abilitatea producerii hipersensibilității întîrziate (660, 1432), a inhibării macrofagelor (efect MIF), a inducerii modificărilor în exprimarea determinanților de histocompatibilitate și augmentării răspunsului imun. Nu este nici antigenic, nici Ig și are greutate moleculară 300 000. Oferind recipienților abilitatea răspunsului imun

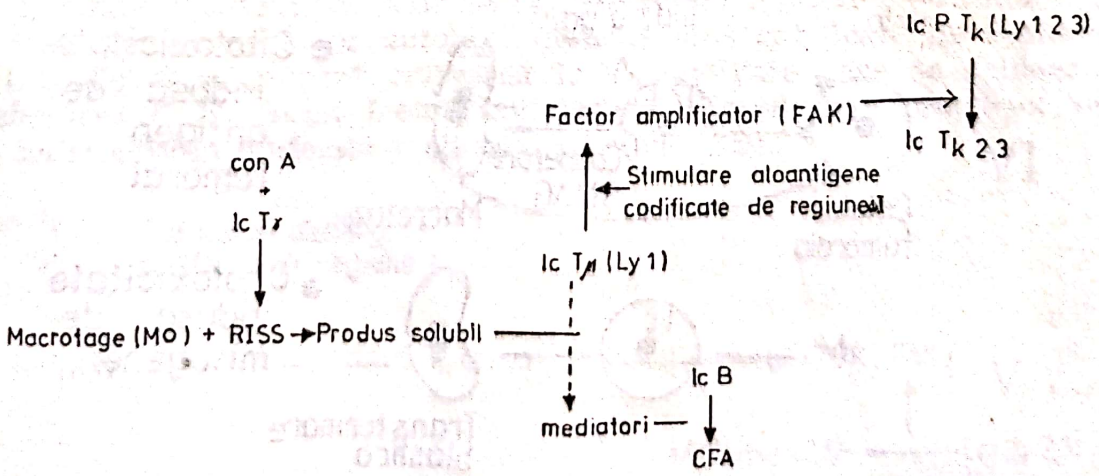


Fig. 12

al limfocitelor donorului, poate fi folosit în tratamentul bolilor infecţioase şi neoplazice (659).

Factorul răspunzător al activării nespecifice limfocitare face trecerea de la hipersensibilitatea întîrziată la citotoxicitate.

Potenţialul de a genera *citotoxicitatea* faţă de stimul alogenic începe imediat după naştere, în timus.

d) Cooperarea T—T are loc în imunitatea de alografă prin două seturi de limfocite T: primul (T_h) recunoaşte (TR) antigenele de histocompatibilitate, răspunzînd proliferativ, iar al doilea, efector (TE) acţionează citotoxic, distrugînd (T Killer=T_k) celulele ţintă (CT). Genele ce guvernează reacţia (ca şi în MLC) sînt atribuite locusului de histocompatibilitate majoră care este lincat genelor Ir (fig. 12).

Acţiunea citotoxică este determinată de limfocite diverse (T_k, B, nule, NK, macrofage etc.) şi are loc fie prin contact direct celulă—celulă, fie

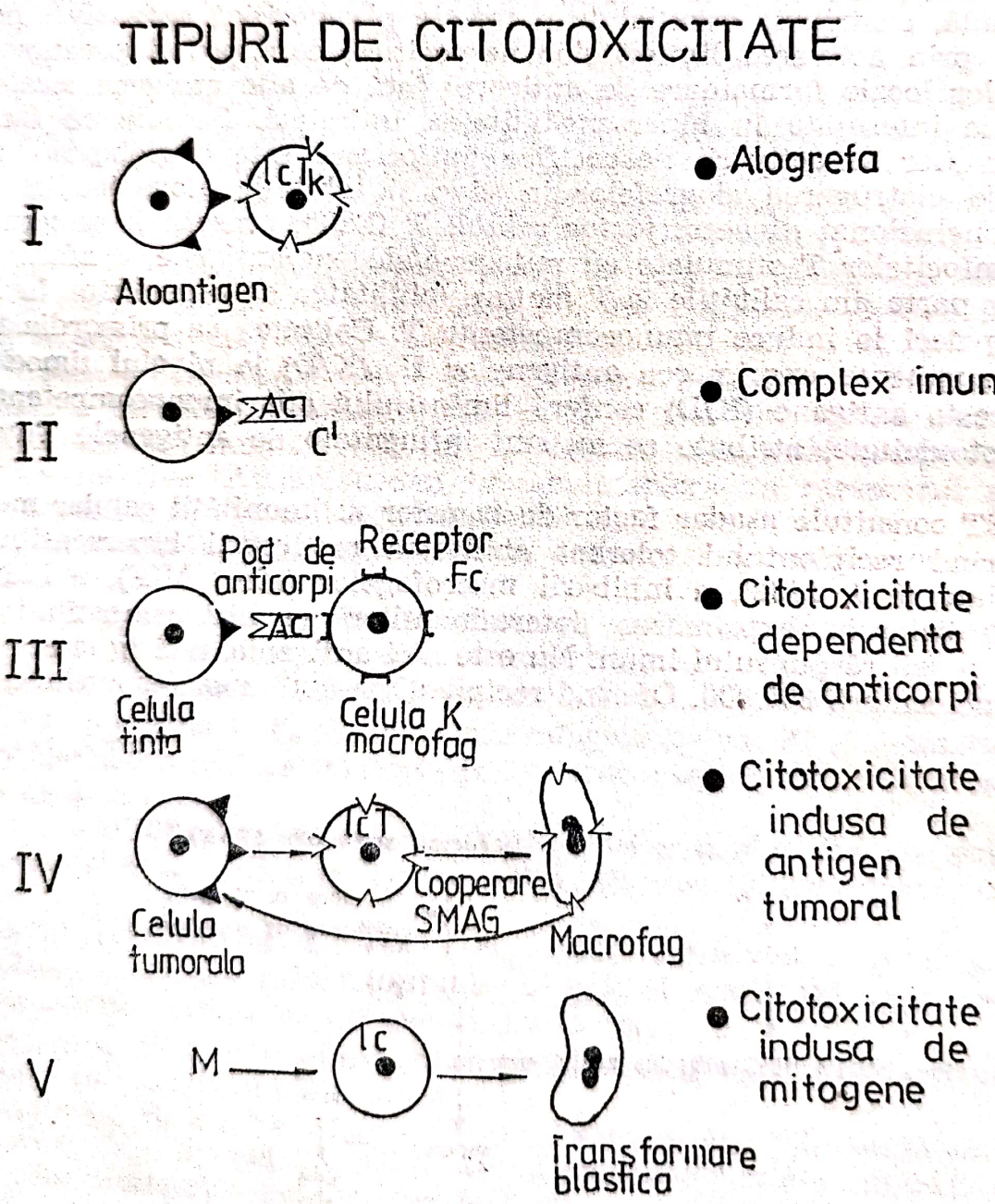


Fig. 13

Scanned with OKEN Scanner

prin pod de anticorpi între celulele efectoare (CE) şi celule ţintă (CT) (fig. 13).

Dintru început trebuie diferenţiată citotoxicitatea efectuată de aceste celule, altele decît limfocitul T (fie efectiv, fie prin pod de anticorpi între CE şi CT), de citotoxicitatea determinată de limfocitele T (fig. 13).

Există un flux al citotoxicităţii celulare a limfocitului T, ce cunoaşte trei etape:

lc stem ⟶ lc precursor T_k ⟶ lc T_k

I II III

Acest flux poate fi stînjenit fie la nivelul diferenţierii precursorilor T_k din limfocitul stem, fie la nivelul maturaţiei lc precursoare T_k în lc T_k. Prezenţa la nivelul măduvei osoase a populaţiei de limfocite supresoare, determină deleţia clonală a precursorilor lc T_k anti-self şi explică toleranţa naturală faţă de self. Limfocitele supresoare alfa şi beta, cît şi factorii „helper" acţionează la nivelul timic şi splenic modulînd maturarea lc T_k. În condiţiile unui exces supresor ori a deficienţei de factor helper s-ar iniţia toleranţa faţă de nonself.

Progenitorii limfocitelor T efectoare (PT_k) sînt membrii pool-ului recirculant de limfocite mici Ly 1.2.3., care prin stimulare antigenică apropriată se transformă blastic, în ţesuturile limfoide de nivel imunologic II, devenind limfocite efectoare în reacţia de alogrefă ori autoimună. Aceste limfocite PT_k-Ly 1.2.3. păstrează o legătură fundamentală cu splina, unde suferă procesul de maturare.

Se diferenţiază în celule efectoare (T_k) în prezenţa celulelor aderente accesorii A (macrofage) şi a limfocitelor T_h—Ly 1 activate (406).

Limfocitul T_hLy 1+2—3— prezintă receptori codificaţi de regiunea I şi facilitează diferenţierea precursorilor T_kLy 1.2.3. în limfocite T_kLy 2.3. (citotoxice) (114) prin intermediul factorilor „helper", dintre care cel mai important este factorul asistent ucigător („killer"), FAK (184). Limfocitul T_h este activat de un antigen specific, codificat de regiunea I. Antigenul ce activează Lc T_h acţionează specific şi necesar în vederea eliberării factorului asistent ucigător. Acest factor diferenţiază şi activează limfocitul T_k într-o manieră monoclonală şi amplificatoare. Aşadar diferenţierea limfocitului T_k este efectul colaborării T—T (fig. 14).

Răspunsul autoimun, selfreactiv, desfăşoară o secvenţă asemănătoare. Autoantigenele celulelor autologe alterate sînt codificate de regiunea I (HLA—D) şi stimulează activarea lc T_h, activare care se soldează cu elaborarea FAK. Acest factor favorizează diferenţierea precursorilor lc T_k selfreactiv în limfocite T citotoxice selfreactive.

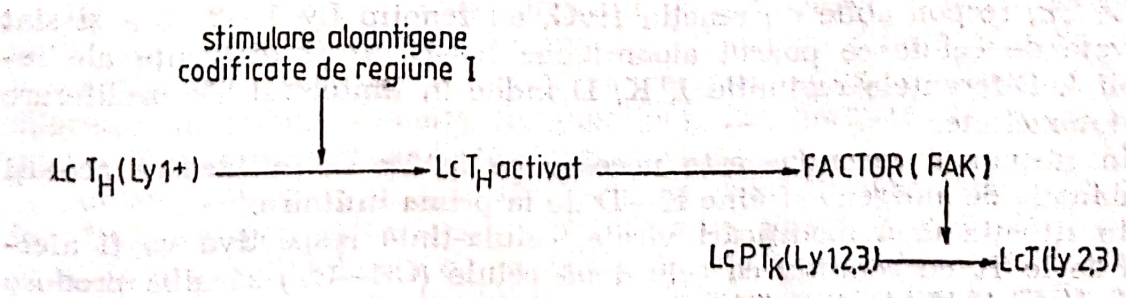


Fig. 14

Limfocitele T citotoxice (T_k, T_3), Ly 1—2+3+ reprezintă un mecanism efector important în rejecția grefei alogene, în boala GvH, în distrugerea celulelor singenice purtătoare de histocompatibilitate minoră (127, 291), a celulelor autologe modificate de virusuri ori substanțe chimice (406, 407, 479, 917, 1165, 1166, 1329), în răspunsul față de antigene virale (1450), determinanți haptenici (1168) sau aloantigene din cultura de limfocite (MLC) (291) cît și în autoimunitate.

Limfocitele T efectoare sînt rezistente la iradiere și vinblastină, au mare putere de diviziune și de citotoxicitate, îndreptîndu-se spre locurile inflamatorii, cu o afinitate deosebită pentru endoteliul vascular lezat, colaborînd cu macrofagele.

Fazele de inducție și efectorie sînt realizate în exclusivitate de lc T citotoxic. Activitatea citotoxică este specifică, are loc cînd CE și CT sînt alogene și este controlată de diferențe ale locilor La-Four din regiunea HLA (H_2), respectiv B—A (D—K) devenind astfel test pentru măsurarea histocompatibilității.

Limfocitele T sensibilizate față de celula țintă (CT), sînt singurele celule efectoare, iar cele adiționate de anticorpi la antigen inhibă reacția.

Mecanismul lizei mediate de limfocitul T este independent de proteinosinteză.

Kinetica răspunsului citotoxic studiat la un recipient normal imunizat cu antigen de transplant, demonstrează că într-un prim timp limfocitele sensibilizate apar în ganglionii regionali și ating un maximum în zilele 9—13 după injecția de antigen. Reimunizarea este urmată de o creștere rapidă, considerabilă, a limfocitelor citotoxice tot la nivelul ganglionilor. Fluxul de limfocite de la ganglioni spre splină are loc ulterior.

Modificările fundamentale ale membranei lc Tk sensibilizat constau în maturarea receptorilor și dezvoltarea unei funcții de legare specifică și puternică cu celule-țintă.

Aceste limfocite sînt stimulate de doze mici de antigen și suprimate de doze înalte (doza înaltă de toleranță), posedă bucăți de Ig pe membrană, au aviditate pentru macrofage, iar cînd sînt activate devin proliferative, blastice.

Durata de viață a subpopulației de limfocite citotoxice Tk cu înaltă afinitate antigenică este foarte scurtă. În același timp însă se diferențiază o populație de limfocite mici, cu durată lungă de viață, „memorie", ce nu au activitate toxică, dar care la o reexpunere cu aloantigene specifice își recapătă în 24 ore activitatea funcțională devenind blastoide, proliferante și generînd populație de lc Tk. Deci:

Lc Tk, responsabile de reacția HvG, au fenotip Ly 1—2+3+ și sînt activate de celule ce poartă aloantigene K—D cît și diferențe ale regiunii I. Diferențele regiunile I, K, D induc în limfocitul Tk proliferare și citotoxicitate.

În răspunsul secundar este necesar ca lc Tk să întîlnească aceeași combinație de antigene străine K—D de la prima întîlnire.

În situația unei modificări virale, celula-țintă respectivă va fi afectată de lc T_k cu condiția ca cele două celule (CE—CT) să aibă produse H_2D și/sau H_2K identice (212, 461, 462, 463, 518, 1009, 1010, 1142, 1171

Scanned with OKEN Scanner

1277, 1451), iar lc Tk să recunoască determinantul antigenic viral, legat necovalent de CMH.

Răspunsul secundar al splenocitelor memorie T, stimulate de celule singenice infectate viral, are de asemenea loc numai după o dublă recunoaştere.

O condiţionare similară există în situaţia recunoaşterii de către limfocite a selfului modificat viral ori chimic (849, 1158), cît şi a antigenelor de histoincompatibilitate minoră: identitate genetică faţă de segmentul K—D (112, 617, 964, 1155, 1168) (respectiv HLA—A şi B la om).

Lc T sensibilizate faţă de celulele autologe modificate (viral, chimic) exprimă o reacţie proliferativă potenţată faţă de celulele alogene. La baza acestui fenomen stau produse ale genelor HLA, cît şi ale regiunii I (răspunzătoare pentru reacţia de proliferare) de pe lc T stimulat faţă de celulele autologe modificate (1158).

Deşi limfocitul T_k în urma stimulării cu antigenul de pe celule-ţintă (CT) nu foloseşte mediatori ori alte celule coparticipante, ci acţionează solitar, specific, totuşi, de cele mai multe ori se cunosc situaţii de citotoxicitate T, în care are loc cooperarea T—T.

Astfel, limfocitul T_h Ly 1, Ia— promotorul hipersensibilităţii întîrziate poate iniţia activarea limfocitului T_k printr-un factor de activare nespecifică. De asemenea, o mixtură de timocite cu adenocite, distincte funcţional, puse în faţa unei aloantigenicităţi celulare, demonstrează cooperare celulară citotoxică, graţie efectului amplificator exercitat de timocite asupra celulelor ganglionare T_k (1403).

Cunoaşterea mecanismelor citotoxicităţii celulare mediate de lc T a fost posibilă prin studii ale culturilor de amestec de limfocite şi a reacţiilor GvH şi HvG.

Răspunsul proliferativ al lc T_k în cultura cu mixtură de limfocite (MLC), reprezintă un model in vitro al reacţiei imune de eliminare a grefei şi măsoară gradul histocompatibilităţii, reflectînd cele mai subtile disparităţi de loci genetici din cadrul complexului major de histocompatibilitate.

Răspunsul pozitiv în MLC este dependent de disparitatea antigenelor de majoră histocompatibilitate între limfocitele din mixtură. Pentru inducerea mitogenezei, mediul trebuie suplimentat cu ser. Serul conţine un factor seric care facilitează recunoaşterea antigenelor de histocompatibilitate. Acest factor seric este o limfokină secretată de lc T Ly 1 Ia—.

Rezultatele culturilor cu mixtură de limfocite au stabilit:

1. La şoarece există două subpopulaţii limfocitare, timică şi ganglionară, cu homing splenic, dar cu modele migratorii diferite şi care acţionează sinergic cînd sînt injectate în recipient singenic iradiat. Prima, migrează în splină, cealaltă în ganglioni, iar pretratamentul cu mitomicină C şi ser anti θ aboleşte sinergia.

Ambele subpopulaţii sînt stimulate de celulele alogenice şi dezvoltă în MLC, separat, atît răspuns proliferativ (blastogeneză, încorporare crescută a ^3H timidinei) cît şi limfocite efectoare citotoxice. În unele combinaţii alogenice poate rezulta un singur răspuns, proliferativ (dirijat de locusul MLC), fără concomitenţa efectului citotoxic (locus SD).

Scanned with OKEN Scanner

2. Există două activităţi în MLC:

a) specifică, faţă de antigenele ţintă alogene (lc T_k);

b) independenţă de histocompatibilitate, a cărui cîmp de acţiune revine lc AK (ucigaşi anormali), care derivă din lc NK şi le lipseşte receptorul Fc (1155).

3. Mecanismul distrugerii celulei-ţintă, mediate de limfocite in vitro este considerat analog cu cel petrecut in vivo şi are loc în absenţa complementului, demonstrînd in vitro imunitatea mediată celular.

Acţiunea distructivă mediată celular asupra celulei-ţintă se exprimă în trepte consecutive:

1. Limfocitul T_k activat recunoaşte specific, graţie unui receptor de membrană, antigenul de pe celula ţintă: fază dependentă de ioni de magneziu.

2. Activarea limfocitului într-o celulă efectoare, capabilă de a sintetiza anumite limfokine (limfotoxină).

3. Citoliza celulei-ţintă, dependentă de ioni de calciu.

Mecanismul efector poate fi de două tipuri:

a) citoliză directă promovată de contactul limfocitului cu membrana celulei-ţintă;

b) citoliză indirectă, determinată de limfotoxină, care se leagă de membrana celulei-ţintă, ducînd la moarte celulară. Diferenţa sensibilităţii celulei-ţintă rezidă în faza citolitică, mai precis în diferenţa de sensibilitate faţă de limfotoxină. Sistemul de limfoliză este crescut la bărbaţi în perioada activităţii sexuale şi la femei după climax.

REACŢIA GvH ŞI HvG

Reprezintă unul din cele mai importante modele de cercetare imunologică, precum şi cel mai sever obstacol imunologic pentru studiul clinic al transplantului medular şi al imunoterapiei adoptive. Tăria histocompatibilităţii poate fi măsurată cu ajutorul acestor reacţii, antigenele de la capătul K al sistemului H_2 fiind mai puternic antigenic decît D.

Dacă în cazul combinaţiilor de suşe xenogenice are loc rejecţie supraacută, din combinaţii de suşe homologe (recipiente tolerante inoculate cu splenocite alogene) rezultă Boala secundară sau *homologă, runt disease* sau *wasting,* situaţii caracterizate prin hipoplazie limfoidă, hemoragii intestinale, deficit trombocitar, splenomegalie, atrofie timică, leziuni renale, răspuns imun inadecvat (scăderea ratei de rejecţie a alogrefei, creşterea susceptibilităţii la infecţii, neoplasme, răspuns scăzut în anticorpi faţă de unele antigene, creşterea imunoglobulinelor, glomerulonefrite prin complexe imune) şi infecţie terminală.

Această dezordine devastatoare rezultă din interacţiunea celulelor donorului cu ale gazdei, în reacţiile GvH şi HvG, la care se adaugă şi alte fenomene „neimunologice" ce pot genera distrugeri celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Cooperarea celulară tradusă prin reacţiile GvH şi HvG apare simultan în cadrul unui himerism cu toleranţă mutuală şi au în comun deficienţa timică indusă, predominînd una din cele două reacţii. Atîta timp cît competenţa gazdei e insuficientă de a elimina complet celulele donorului, interacţiunea H—G, cauzează masiva distrugere a ţesutului limfoid, cruţarea ariilor B şi reducerea rezervei limfoide a recipientului în ariile T dependente, răspunzătoare de apariţia semnelor clinice ale bolii „runt".

Alterările severe limfocitare T se traduc prin blastogeneză spontană crescută, deteriorarea răspunsului la mitogene, antigene şi aloantigene în MLC; gradul alterării depinde de severitatea bolii.

Analizele citologice arată că atît celulele donorului cît şi ale gazdei se divid, splenomegalia făcîndu-se pe baza proliferării celulelor gazdei, celulele donorului găsindu-se preferenţial în ganglioni, prea puţin în splină şi aproape de loc în timus şi măduvă (905, 931).

În unele combinaţii de suşe predomină reacţia GvH, iar în altele HvG, ambele reacţii fiind situaţii fatale şi complexe în cadrul bolii secundare. Odată indus un înalt grad de himerism, din ganglionii animalului cu boală runt, celulele donorului pot fi însămînţate şi în alte organe limfoide. Splenomegalia corespunde unei inoculări de 1×10^8 splenocite şi se datorează acumulării de limfocite ale gazdei, edemului inflamator imun şi distrugerii celulare.

Există şi alte mecanisme decît inocularea de limfocite imunocompetente alogene, care duc prin perturbare timică fie la situaţii wasting cu hipoplazie limfoidă, fie la agravarea acestora: în timectomie, inoculare de vaccin steril, adjuvante, cortison, estrogeni administraţi şoarecelui nou-născut. Ameliorarea supravieţuirii ori prevenirea bolii secundare se poate realiza prin adenectomia gazdei, preiradiere, administrare de imunosupresoare, antibiotice cît şi modulare imunologică, prin adaus de limfocite (de la donor ori de la gazdă) (931), grefe de timus singenic intraperitoneal sau stimulare a limfocitelor donorului.

De asemenea, tratarea celulelor donorului cu inhibitori mitotici previne splenomegalia, după cum eliminarea celulelor imunocompetente din inoculum (cu antiseruri, adsorbţie, gradiente), proceduri nespecifice imunosupresive (agenţi imunosupresori, SAL, chalone) adăugate tratamentelor aplaziei limfoide şi insuficienţei imunologice, constituie tot atîtea mijloace de prevenire şi tratare a bolii secundare.

Prevenirea rejecţiei homografei se realizează prin sensibilizarea prealabilă cu celule splenice alogene, existînd o corelaţie strînsă între titrul de anticorpi citotoxici preoperator şi timpul de supravieţuire a grefei.

Pe de altă parte depleţia limfoidă mărită este urmată, în cazul inocularii de splenocite, de hiperplazie celulară, iar în situaţia grefei de timus, de reacţie autoimună a celulelor timice faţă de recipientele singenice.

Dereglarea şi supresia răspunsului imun la o varietate de antigene, din boala homologă, corespunzătoare unei inoculări de 2×10^7 limfocite splenice, duce la o susceptibilitate crescută faţă de infecţii cît şi la o incidenţă înaltă a tumorilor maligne. În boala homologă, mecanismul

Scanned with OKEN Scanner

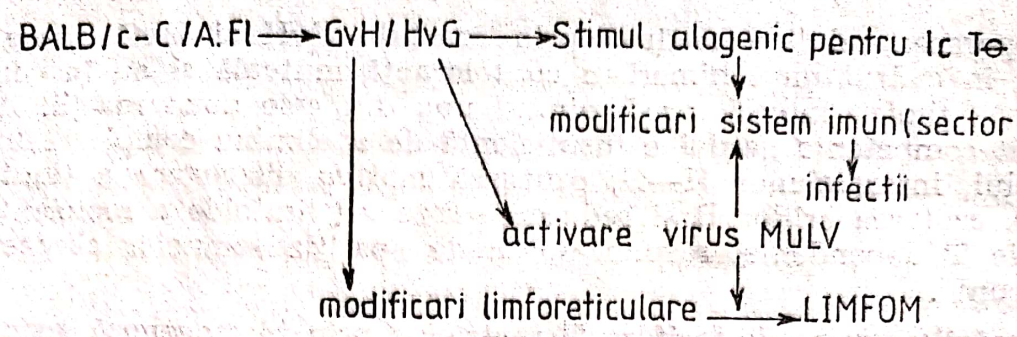


Fig. 15

imun dereglat al limfocitelor supuse stimulării alogenice, poate fi corelat activării virusurilor leucemiei şi dezvoltării secundare a limfoamelor.

Diversele combinaţii de suşe duc la variaţii ale parametrilor rGvH şi rHvG cu adenosplenomegalie, blastogeneză, activarea virusurilor etc. Astfel, combinaţiile BALB/c—C/A·F_1 creează o stare imunologică favorabilă atît activării virusului, care devine oncogen, cît şi „activării" limfocitelor, cu dezvoltare secundară a neoplasmelor (fig. 15).

Leziunea cheie în rHvG este depleţia lc T periferice şi imposibilitatea timusului de a le înlocui.

IMUNITATEA MEDIATĂ CELULAR DE LIMFOCITUL B

Este determinată de lc B după stimularea antigenică, prin secreţie de limfokine, anticorpi (sau complexe imune ag/ac) cu coparticiparea celulei K şi a unor celule inflamatorii.

Această imunitate (IMCB) a fost argumentată prin următoarele fapte:

1. Reacţii cutanate determinate de antigene timoindependente ce stimulează exclusiv lc B (ca DNP-Ficoll etc.) cu producere de limfokine în culturi de ţesuturi.

2. Tipuri disociative ale IMC, cu caracter mixt T/B, de ex.: transformarea blastică a limfocitelor T, cu elemente de hipersensibilitate imediată (fără hipersensibilitate întîrziată), în cazuri de alergie la polen, semnificînd prezenţa unui lc B ce eliberează factor mitogenic pentru lc T, cu blastogeneză T şi fără hipersensibilitate întîrziată.

3. Antigene timoindependente, cu greutate mare moleculară, ce pot induce sensibilitatea cutanată tardivă, transferabilă prin limfocite viabile.

4. Tiroidita autoimună la pasărea „Obesc" este mediată de lc B, fiind prevenită prin bursectomia neonatală, cu scădere a severităţii prin timectomie precoce.

În IMCB se constată formare de centri germinativi cu infiltraţii limfoplasmocitare, formare de anticorpi locali şi mediatori tip limfokine (MIF etc.). Lc B acţionează citotoxic asupra celulelor ţintă prin limfokine şi anticorpi citotoxici (ori complexe imune). Anticorpii realizează citotoxicitatea printr-un pod ce leagă celula-ţintă de cea efectoare, uci-

Scanned with OKEN Scanner

gașă (celula K); iar complexele imune, citotoxicitate dependentă de complexe ag-ac (IMC DCI).

Intervenția celulelor K, consecutivă acțiunii anticorpilor eliberați de lc B, duce astfel, la o nouă formă de imunitate mediată celular.

CITOTOXICITATEA CELULARĂ DEPENDENTĂ DE ANTICORPI

În IMCDA celula efectoare poate fi lc B, macrofag, celulă K.

Uneori limfokinele eliberate de lc B rețin în focar macrofage cu receptori Fc, pe care se pot atașa anticorpi IgG_2 citofili, ori complexe imune.

Pe de altă parte, anticorpul citofil este legat de celula-țintă, iar prin această dublă legare formează un pod, aducînd în contact celular macrofagul activat (ori altă celulă ucigătoare) cu celula-țintă. Se realizează citotoxicitatea mediată celular anticorp dependentă (CCDA).

Există trei modalități de IMCDA:

1. Anticorpul citofil se atașază cu segmentul Fc de receptorul Fc al macrofagului ori celulei NK, activînd-o totodată, adică dotînd-o cu reactivitatea specifică față de antigenul de pe CT.

2. Anticorpul formează punte între CT și macrofag (ori celula NK) activat în prealabil de limfokina secretată de lc M.

3. Complexe solubile antigen-anticorp activează macrofagul și-l leagă de CT. Această ultimă modalitate de citotoxicitate celulară este dependentă deci de complexul imun.

CCDCI (citotoxicitate celulară dependentă de complexul ag-ac).

În IMCDCI intervin și alte celule inflamatorii (monocite imature, polimorfonucleare etc.), care sînt determinate de natura anticorpului ori a celulei-țintă (ex. celulele mastocitomului determină aflux de lc NK, iar eritrocitele de oaie: monocite, neutrofile).

În CCDA cu monocite, polimorfonucleare, celule K, pot lua parte anticorpi din toate subclasele IgG, mai rar IgM, IgA, IgE.

CITOTOXICITATEA CELULARĂ DEPENDENTĂ DE COMPLEMENT

În acest fel de imunitate, mediată celular, contactul dintre CE și CT are loc în prezența obligatorie a complementului.

Scanned with OKEN Scanner

S-a dovedit că celula efectoare posedă receptor IgM, deoarece răspunsul citotoxic este afectat de pretratamentul celulelor splenice cu ser anti IgM.

Concluzii

1) Mecanismul de supraveghere, implicat faţă de agenţii nonselfului ce intră în organism, este realizat de cele 6 tipuri de imunitate mediată celular, care mobilizează şi activează celulele specifice reactive imune şi inflamatorii, chiar la locul pătrunderii în organism.

Evenimentele petrecute la nivelul leziunilor imune sînt determinate de funcţia celulei dominante (lc T—B—NK) şi a celor participante ce interacţionează în imunitatea mediată celular respectivă: fagocitoză, citotoxicitate de contact, eliberare de enzime, eliberare de anticorpi de mucus (celule goblet), ori apariţia secreţiei mediatorilor nespecifici ce afectează populaţii hemopoetice, incluzînd trombocitele.

În acest fel de reacţie imunitară pot surveni evenimente ad-hoc, cu persistenţă intracelulară (macrofage) îndelungată a germenilor ori antigenelor, cu geneză de granuloame. Alteori macrofagele activate pot demonstra proprietăţi distructive tisulare, prin eliberare de hidrolaze lizozomale şi mediatori citotoxici, ori prin citotoxicitate de contact. Asemenea situaţii sînt întîlnite frecvent în autoagresiune.

2) În ceea ce priveşte imunocitele (lc T—B), există o cooperare activă în răspunsul imun, fie că e vorba de anticorpi fie de distrugerea citotoxică a invadatorului.

Clasica IMCT este mediată de limfokine şi activată de macrofage şi are loc în infecţii.

3) Un capitol deosebit îl ocupă citotoxicitatea elaborată de lc T ca participant în reacţia alografelor şi tumorilof, în viroze ori autoagresiune.

4) Sînt situaţii în care limfocitele B T dependente (lc B_{TD}) iau parte la reacţii de contact celular cu afectare parenchimatoasă. Astfel în autoagresiunea tiroidiană ori salivară, o mare cantitate de anticorpi specifici sînt vărsaţi în ţesuturile bolnave ce capătă aspecte de organe limfoide (tiroidita autoimună, s. Sjögren).

5) Citotoxicitate mediată de limfocite (CML) a fost studiată detaliat „in vitro" în MLCr (culturi de amestec de limfocite), care constituie model pentru generarea limfocitelor T efectoare citotoxice (T_k) şi formează fundamentul reacţiilor HvG—GvH.

6) IMCNK asemănătoare ca mecanism molecular-celular cu IMCT are rol în recunoaşterea şi distrugerea celulelor ce intră în curentul sanguin.

7) IMCDA este mediată de macrofage ori celule K, avînd rol în viroze. Modalităţile de rezistenţă faţă de paraziţi sînt realizate prin complexe imune (CCDCI). Un alt răspuns imun este corelat la bazofile: anticorpul circulant anafilactic este IgE (om) ori IgG (cobai), ce interacţionează cu bazofile, celule ce posedă receptor pentru IgE. Un alt răspuns

imun îl formează infiltratele eosinofilice față de complexe imune (anticorpii IgE ca răspuns la factori chemotaxici eliberați de mastocite degranulate ori bazofile).

8) CCDCI mediată de polimorfonucleare mobilizate ca răspuns la complexele ag-ac. Formează fundalul bolii complexelor imune, în care fagocitarea și distrugerea bacteriilor opsonizate cu anticorpi, constituie mecanismul de apărare bine cunoscut.

9) Tipurile de citotoxicitate sînt (fig. 13):

a) Citotoxicitatea naturală, reprezentată prin limfocitele NK, T_k și nule, cît și prin mediatorii de tip limfokine, produse de limfocitele T_h, B și NK.

b) Citotoxicitatea din MLC (suport al reacțiilor HvG și GvH), determinată exclusiv de limfocitul T_k.

c) Citotoxicitatea din cadrul IMCB, conferită de limfocitul B și de mediatorii elaborați ai acestuia, de tip limfokine.

d) CCDA. Citotoxicitatea dependentă de anticorpi este realizată de macrofage activate, limfocite nule, NK și B.

e) Citotoxicitatea dependentă de complement (CCDC') este determinată de macrofage, limfocite nule, NK, B însă în prezența obligatorie a complementului.

IMUNITATEA HUMORALĂ

Se manifestă prin producere de anticorpi de către descendenți ai limfocitelor B (pool-ul Y, CFA) sub acțiunea antigenelor. Sînt create două situații, prin existența de antigene timodependente și antigene timoindependente.

I. Prima situație a antigenului timodependent necesită pentru angajarea limfocitului B spre calea terminală de inducție (activare, maturație, proliferare), 3 semnale: recunoașterea haptenei, semnalul T helper, legarea de receptorul C a componentei C_3 activate.

Simpla legare a determinantului haptenic de receptor (I-ul semnal) inițiază pentru progenul limfocitului B calea de inactivare (paralitică). Ieșirea din această situație și trecerea în faza inducției cere interacțiunea T/B care include o componentă specifică (semnal T helper) și alta nespecifică (activare C_3).

Limfocitele T helper care cooperează cu limfocitele B alcătuiesc un set de limfocite RFC+ depozitat în măduvă și apendice, de unde sînt alimentate organele limfatice periferice (splina și ganglionii).

Legarea cărăușului de receptorii de membrană ori de structurile celulare secretate de limfocitul T, duce la constituirea unei matrice imunogenice (receptor+ag) (IgT?) ce poate acționa fie legată de limfocitul T, fie izolat, ca „Factor". Factorul F obținut „in vitro" din limfocitul T activat, sub acțiunea antigenului în cauză poate substitui limfocitul T în

Scanned with OKEN Scanner

CLASA	LANT H	LANT L	SUBCLASE	GREUTATI moleculare	Sedimentare	Concentratie mg/ml
Ig G	γ	K, λ	IgG_1-4	160,000	7	12
Ig A	α	K, λ	IgA_1 IgA_2	160,000	7, 9, 11	3
Ig M	μ	K, λ	IgM-IgM	900,000	19	2
Ig D	δ	K, λ	—	180,000	6,5	0,03
Ig E	ϵ	K, λ	—	190,000	8	0,0005

acțiunea helper, de elaborare de către limfocitul B a anticorpului față de antigenul T dependent. Este echivalentul stabil al receptorului pentru Ag desprins de pe membrana limfocitului T. Antigenul focalizează factorul F la suprafața limfocitului B, inducîndu-i posibilitatea anticorposintezei. Factorul conferă antigenului proprietăți fizice și chimice (rigiditate, multivalență, degradabilitate) ce-l fac apt a activa partenerul celular B. În același timp, limfocitul T activat produce componenta nespecifică a capacității helper, care e constituită din mediatori solubili (limfokine), care contribuie la matricea imunogenă pentru antigenul T dependent, restaurează și augmentează reactivitatea limfocitului T față de antigene și activează componenta a 3-a a complementului. Aceasta (C_3), prin legare cu receptorul C_3 de pe limfocitul B declanșează al treilea și ultimul semnal de activare și duce la modificări inductorii în interiorul limfocitului B, cu scădere a cAMP și creștere a cGMP.

II. Un important grup de antigene (T independente) induce răspuns IgM fără ajutorul limfocitului T, avînd capacitatea legării simultane pe mai multe situsuri ale limfocitului B, datorită unui grad scăzut de degra-

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 5

Distribuție intravasculară	Timp înjumătățit	Activare complement	Mobilitate electroforetică	Paraproteine	Valență
44	21	+	$\gamma_2 - \alpha_2$	G_{mielom}	2
41	5 - 6	—	$\gamma_1 - \beta_2$	A_{mielom}	2
80	5 - 6	+	$\gamma_1 - \beta_2$	macroglobuline	5
73	3	—	$\beta_2 - \alpha_2$	D_{mielom}	2
50	2	—	$\gamma_1 - \beta$	E_{mielom}	

dabilitate. Aceste antigene schimbă conformațional membrana limfocitului B, într-o manieră asemănătoare cu ceea ce induc antigenele T dependente, iar al doilea semnal hotărîtor declanșării inducției limfocitului B îl oferă interacțiunea receptorului C_3 cu complementul activat. Complementul este activat de mitogene și de complexe antigen-anticorp (respectiv antigene T independente — IgM).

Macrofagele acționează ca intermediari ai limfocitelor T, cu ajutorul complexelor Ag—Ig legate de suprafață, care activează limfocitele B și prin eliberare de enzime proteolitice activatoare ale complementului.

Concluzia principală în evenimentul activării limfocitelor B din ambele situații T dependentă și T independentă, e faptul că unica posibilitate pentru declanșarea celulelor precursoare B o constituie legarea C_3 activat de receptorul C_3. Astfel, rolul operator al limfocitelor T se rezumă în principal, în eliberarea de mediatori ce activează componenta a 3-a a complementului, iar răspunsul în anticorpi devine self limitat în absența unui mecanism continuu de activare a complementului.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece IgM are un mecanism feedback autocatalitic, iar complexele Ag—IgM inițiază activarea componentelor complementului și prin aceasta și declanșarea în sînul populației B a secreției de anticorpi (respectiv IgM), răspunsul IgM este mai puțin dependent de efectul helper al limfocitului T, odată ce lanțul de evenimente a fost inițiat.

După comutarea IgM—IgG, activarea C_3 de către complexul antigen-anticorp IgM încetează, iar interacțiunea IgG cu receptorul Fc inhibă atît activarea limfocitului B, cît și a complementului.

Răspunsul primar și secundar se exprimă prin transformarea lc B în plasmocite (CAF: celule formatoare de anticorpi) care secretă imunoglobuline. Imunoglobulinele au activitate de anticorpi, iar pe de altă parte de fixare a complementului și legare de leucocite.

Se cunosc 5 clase de imunoglobuline, caracterizate prin concentrație serică, migrare electroforetică, sedimentare, greutate moleculară, rest glucidic, valență, heterogenitatea zonei C a lanțurilor L, tipul de lanț (tabel 5). Fiecare clasă se accentuează în anumite proliferări (mielomatoase) plecate din celule imunoglobulinoformatoare, putînd surveni și paraproteine formate din fragmente de imunoglobuline (lanțuri Fab etc.).

Izotipia definește specificitatea antigenică a imunoglobulinei unei specii, alotipia definește grupul uman caracterizat printr-o anumită structură antigenică a imunoglobulinelor. Idiotipia se referă la heterogenitatea celulelor imunocompetente dintr-un organism și este furnizată de porțiunea V a lanțurilor L și H (fig. 16), conferind unicitate antigenică în interiorul unei populații de molecule anticorpi, neobservabile în alte molecule Ig ale aceluiași animal, nici în anticorpii direcționați spre același antigen de la alte animale ale aceleiași ori ale altor specii (112, 617, 964. 1168).

Sistemele grupale alotipice se bazează pe hemaglutinoinhibare.

1) Sistemul Gm își are ca heterogenitate antigenică variația părții constante a lanțului H din IgG (γ). Se evidențiază 25 antigene deosebite Gm; expresie fenotipică a 25 alele localizate într-o regiune genetică, funcționînd codominant, ca haploidie funcțională. Independența funcțională a unei asocieri de alele, în cazul sistemului Gm, realizează haplotipul, adică asocierea de alele Gm, ce se transmite neschimbat în succesiunea de generație. S-au descris 46 haplotipuri.

2) Sistemul Inv își are ca heterogenitate antigenică variația structurală a lanțului L de tip k. Este prezent la toate imunoglobulinele. S-au descris 3 alele, care se asociază ca și în cazul Gm în haplotipuri.

3) Sistemul Oz este legat de lanțul L, mai precis variații ale lanțului λ, populația umană împărțindu-se în două: Oz (+) și Oz (—).

4) Sistemul Isf legat de porțiunea Fc a IgG, variază independent de Gm, segregă și asortează independent, specificitatea fiind dată de restul glucidic. Există două alele (din care una mută), cu fenotipuri Isf (1+) și Isf (1—).

5) Sistemul Am ce are ca substrat de variație lanțul H al IgA (α), cu două specificități antigenice, corespunde la două alele Am 1, Am 2, existînd lincaj strîns între locusul Am și Gm.

Structura de bază a anticorpului constă din 4 lanțuri polipeptidice (fig. 16), dintre care două ușoare L (K, λ) și două grele H. Tipul de lan-

Scanned with OKEN Scanner

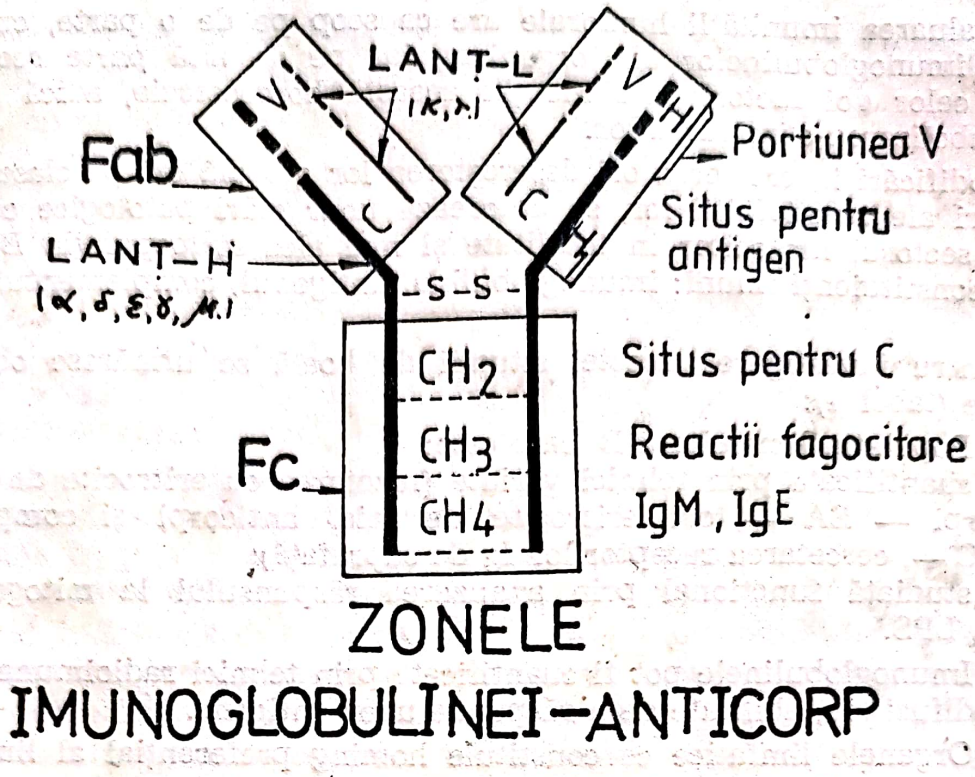


Fig. 16

țuri grele determină și clasa de imunoglobuline (α, γ, μ, δ, ε), fiecare imunoglobulină avînd un lanț k ori λ.

Concentrația imunoglobulinelor suferă modificări legate de vîrstă și cu diverse condiții de boală. În viața fetală răspunsul la infecții intrauterine se face cu anticorpi aparținînd tuturor claselor de imunoglobuline. La naștere, majoritatea cantității de IgG este transferată matern (IgG fiind singura posibilă, prin greutatea moleculară 160 000, a trece prin placentă), IgA, D, E, sînt inexistente, iar IgM are un nivel ce reprezintă 1/10 din valoarea de la adult.

După naștere, stimulul antigenic determinat de mediu duce la diferențierea și creșterea progresivă a imunoglobulinelor. Atingerea nivelului adult are loc în ordinea: IgM — la 9 luni; IgG — la 2—3 ani, iar IgA, D, E — în jur de 6—10 ani. Pe lîngă determinismul antigenic există o preprogramare genetică a producției de anticorpi, care explică și faptul că la populațiile vîrstnice se constată o prevalență a IgA și o cădere a IgM.

Răspunsul primar constă în mari cantități de IgM și este asigurat atît de limfocitele B „high" cît și „low responder", în prezența antigenului și macrofagului, cu cooperarea facultativă a lc T, în timp ce răspunsul secundar constă din cantități quasiexclusive de imunoglobulină G, fiind asigurat de limfocitele B „high responder", în prezența macrofagelor și lc Th (pentru antigenele TD).

Capacitatea de comutare a sintezei imunoglobulinei de la IgM la IgG este reglată și controlată de lc Th (Thμ).

Lanțurile ușoare și grele sînt sintetizate separat în interiorul plasmocitelor și apoi legate. Sinteza lanțurilor H și L este echilibrată. În situații de boală are loc o dezechilibrare a acestei sinteze, cu exces de lanțuri ușoare ori grele, generînd condiții de boală (gamapatii).

Scanned with OKEN Scanner

Evaluarea imunității humorale are ca scop pe de o parte, cuantificarea imunoglobulinelor din organism, iar pe de altă parte recunoașterea celor doi factori care mențin această homeostazie, adică sinteza și catabolizarea-eliminarea lor.

Modificări în creșterea ori descreșterea lor globală ori pe clase, cît și alterări ale reactivității lor, se datorează unor stări patologice ce afectează sectorul limfocitar în totalitate și mai ales subpopulația B, cît și altor constituienți imuni: imunoglobulina, antigenul, complementul, fagocitul.

Pentru investigarea acestei situații de boală se urmăresc obiective precise (tabel 4):

1) Populația limfocitară B, care este:

a) cuantificată prin tehnici variate (rozetarea cu eritrocite de oaie și anticorpi — EA —, ori eritrocite de oaie, anticorpi și complement — EAC —, cercetarea receptorilor Ig de suprafață);

b) studiată funcțional prin analizarea răspunsului la mitogene, ca PWM, LPS.

2) Imunoglobulinele pot fi cuantificate prin tehnici radioimune (RIA), imunodifuziune, abilitate de a răspunde unor antigene.

3) Organele limfatice ce constituie homing preferențial al limfocitelor B: sînt analizați ganglionii, măduva, splina, tonsilele.

Se iau în considerație următorii parametri, în vederea stabilirii proprietăților biologice ale diverselor imunoglobuline: legarea și neutralizarea antigenului; activarea complementului, timpul de înjumătățire, distribuția corporală (tabel 5).

Aceste caracateristici pot fi corelate structurii moleculare a imunoglobulinei (fig. 16), care constă din asocierea celor două lanțuri L și H, într-o moleculă care poate fi considerată ca fiind alcătuită din două segmente funcționale: Fab și Fc. Segmentul Fab este constituit din lanțurile L și partea lanțurilor grele (cu porțiunea V și C) pînă la legătura disulfidică, iar segmentul Fc din jumătatea restantă a lanțurilor grele.

Segmentul Fab conține zonele variabile (V) și constante (C) ale lanțurilor L și H. Variabilitatea secvenței aminoacizilor în zona V conferă locul ideal de legare de antigen, adică de posibilitate maximă de complementaritate cu un spectru deosebit de variat de antigene (adică idiotipia).

Porțiunea constantă, cu o heterogenitate antigenică mult mai redusă, conferă alotipia: în ceea ce privește lanțul H, sistemul Gm (IgG) și Am (IgA), iar pentru lanțul L de tip k sistemul Inv, iar de tip λ, sistemul Oz.

Porțiunea Fc conferă alotipia, în cazul IgG prin sistemul Isf. Această porțiune Fc, din punct de vedere funcțional este subîmpărțită în 3 zone. Cea proximală, în apropierea legăturii bisulfidice este implicată în activarea complementului, cea mediană în legarea membranelor monocitelor și neutrofilelor, iar porțiunea distală e prezentă doar la IgE și IgM (fig. 16).

IgM este compusă din 5 subunități, are greutate moleculară 900 000, este localizată strict în compartimentul intravascular, constituie substratul răspunsului imun primar, fiind îndreptată în special față de antigene hidrocarbonate ale microorganismelor Gram negative. Este un puternic

Scanned with OKEN Scanner

activator al complementului. Reprezintă 10% din totalul imunoglobulinelor din corp și are timp de înjumătățire de 5—6 zile.

IgG cu greutate moleculară 160 000, reprezintă 70% din Ig circulantă, fiind cea mai importantă în sectorul extravascular. Posibilitatea de trecere transplacentară explică cantitatea mare la nou-născut. Constituie anticorpii răspunsului secundar față de virusuri, toxine, proteine, bacterii. Subclasele IgG_1—G_3 au rol deosebit în activarea complementului, iar IgG_2 are rol în exercitarea feedback-ului negativ asupra formării de anticorpi, mărind răspunsul imun.

Valoarea mare a timpului de înjumătățire (27 zile) este invers proporțională cu concentrația.

IgA este imunoglobulina suprafețelor epiteliale ale tractelor gastrointestinale și respiratorii. Prezentă în secrețiile externe, ea este localizată în lamina propria și este pe de o parte cuplată unei piese secretorii, iar pe de altă parte polimerii acestei imunoglobuline (ca și la IgM) sînt uniți de lanțul J. Atît piesa secretorie cît și lanțul J sînt sintetizați și secretați de plasmocite. Are o durată de înjumătățire de 5—6 zile; reprezintă 15% din cantitatea de imunoglobuline și crește direct proporțional cu vîrsta.

IgD se află în mare concentrație la fetus și noul născut pe suprafața lc B și are o durată de înjumătățire de 2—3 zile.

IgE mai puțin în ser, se găsește la nivelul suprafețelor, fiind legată de mastocite. După legarea IgE cu antigenul, are loc o degranulare a mastocitelor cu eliberare de amine vasoactive. Are rol în imunitatea parazitară.

Activarea complementului de către IgE și A se face pe cale alternativă (properdină).

Prin legarea anticorpului cu antigenul iau naștere modificări structurale ale moleculei anticorpului, cu expunere a porțiunii proximale a segmentului Fc (CH_2) ce duce la activarea complementului.

Activarea complementului conduce la două șiruri de evenimente: pe de o parte aderarea porțiunii medii a segmentului Fc (CH_3) de macrofage, cu opsonizare și fagocitoză, iar pe de altă parte la inflamație, mecanism biologic amplificator al reacției imune, cu intrare în joc a componentelor complementului, kininelor, limfokinelor, macrofagelor, neutrofilelor și trombocitelor.

Anticorpul, cu segmentul Fc poate să se lipsească de receptorul Fc al celulelor imune, ducînd la următoarele posibilități:

1) Citotoxicitatea celular dependentă mediată de anticorpi (CCDA), cînd celula cu receptor Fc este celulă K ori macrofag, iar anticorpul prin segmentul Fab s-a legat de un antigen celular.

2) În cazul anticorpului citofil, este activat macrofagul cu R_{Fc} și acesta la rîndul său efectuează asupra unei celule-țintă efect ucigător (fig. 13).

3) În fine, anticorpul legat prin Fab de un antigen celular, în prezența complementului poate liza celula (activarea citotoxică directă a anticorpului).

Scanned with OKEN Scanner

MEMORIA IMUNOLOGICĂ

Memoria imunologică este prezentă atît în imunitatea mediată celular cît și în cea humorală, este specifică, durabilă și are ca bază celulară *limfocitul memorie*.

Limfocitul memorie este rezultat al întîlnirii lc T sau B cu antigenul și numai el poate transfera memoria în recipientul „naiv".

Gradul și durata memoriei variază funcție de forma, prezentarea și doza de antigen cît și de utilizarea adjuvantului.

Memoria este o proprietate a lc T_h, T_k și a lc B din clonul Y.

Memoria lc T este optimă după 4—6 zile, cu nivel ridicat după doze mici, și cu durată persistentă după doze înalte. Limfocitele T memorie se găsesc în canalul toracic, splină, ganglioni, plămîni.

Memoria la nivel limfocitar T nu prilejuiește schimbări calitative ci mai degrabă modificări cantitative, existînd limfocite memorie T_k, T_h, caracterizate ca celule mici, cu viață lungă și homing preferențial splenic și ganglionar.

Prezența lc T memorie în canalul toracic este demonstrată prin reconstituirea recipientelor iradiate, cu lc din canalul toracic, capabile a induce răspuns primar și secundar.

Celulele memorie relatate HI sînt lc T, cu durată lungă de viață antigen specifice și sînt diferite de celulele efectoare. Ele pot fi inhibate atît în ceea ce privește geneza lor, cît și funcțional, de lc T supresoare ale HI. Sînt parțial circulante, parțial sesile, neproliferative, rezistente la vinblastină și azathioprină, putînd, sub influența unei mici cantități de antigen, să dezvolte celule efectoare HI, fără blastogeneză.

Generarea și exprimarea memoriei citotoxice mediate celular față de tumori este puternic inhibată de Corynebacterium parvum (inoculat intravenos). După imunizarea cu aloantigen tumoral, Lc T_k memorie sînt generate în splină. C. parvum induce depozitarea ganglionară a lc T_k memorie, influențîndu-i atît homingul cît și traficul, supresîndu-i astfel activitatea. Mai mult, C. parvum activează macrofagele splenice supresoare față de aceste celule memorie. Macrofagele supresoare, generate de C. parvum afectează faza proliferativă a memoriei citotoxice, ducînd la scăderea expansiunii populației T_k.

Macrofagele supresoare acționează prin eliberare de prostaglandine (ce inhibă proliferarea limfocitelor cît și activitatea citolitică); iar la rîndul lor, prostaglandinele pot fi inhibate de indometacin.

După o primă întîlnire cu majoritatea antigenelor, sistemul imun răspunde la întîlniri ulterioare cu anticorpi mai rapid, eficient și susținut.

Memoria contactului prealabil cu un antigen este purtată de limfocite B memorie (995).

Antigenul declanșează fie o subpopulație de limfocite B proliferante ce secretă cantități mici de anticorpi, fie un subset de celule ce se dife-

Scanned with OKEN Scanner

rențiază în plasmocite indivizibile și secretorii de mari cantități de anticorpi, fie o a treia categorie ce constituie pool-ul limfocitelor memorie, care nu sînt secretorii. Aceste limfocite memorie sînt produse la sfîrșitul răspunsului primar.

Memoria limfocitelor B apare după cîteva săptămîni și crește progresiv 2 luni; nivelele ridicate, cît și persistența îndelungată fiind asigurate de doze mari de antigen. Memoria la nivelul acestui limfocit implică modificări calitative, fiind apanajul unui set de celule (Y) selectate de antigen, cu receptori de înaltă afinitate, capabile a se diferenția în celule formatoare de anticorpi la o nouă întîlnire cu antigenul. În imunitatea humorală, memoria stă la baza răspunsului secundar ce diferă cantitativ și calitativ de răspunsul primar, prin titruri mai înalte, mai rapid instalate și cu preponderența tipului imunoglobulinic G. Mecanismul molecular al declanșării producerii de anticorpi este similar atît la celulele memorie cît și nememorie. Limfocitele B memorie au homing splenic și ganglionar și se găsesc și în canalul toracic. Rolul lc T este esențial în răspunsul la antigene T-dependente, lc T facilitînd diferențierea lc B și direcționarea fluxului spre celule ce constituie mediatorii memoriei imune humorale (clon Y).

În cazul antigenelor T independente, lc memorie sînt B, iar pentru antigenele T dependente, memoria este o funcție atît a lc T memorie cît și a lc B memorie. Răspunsul secundar antihaptenă cere ca haptena să

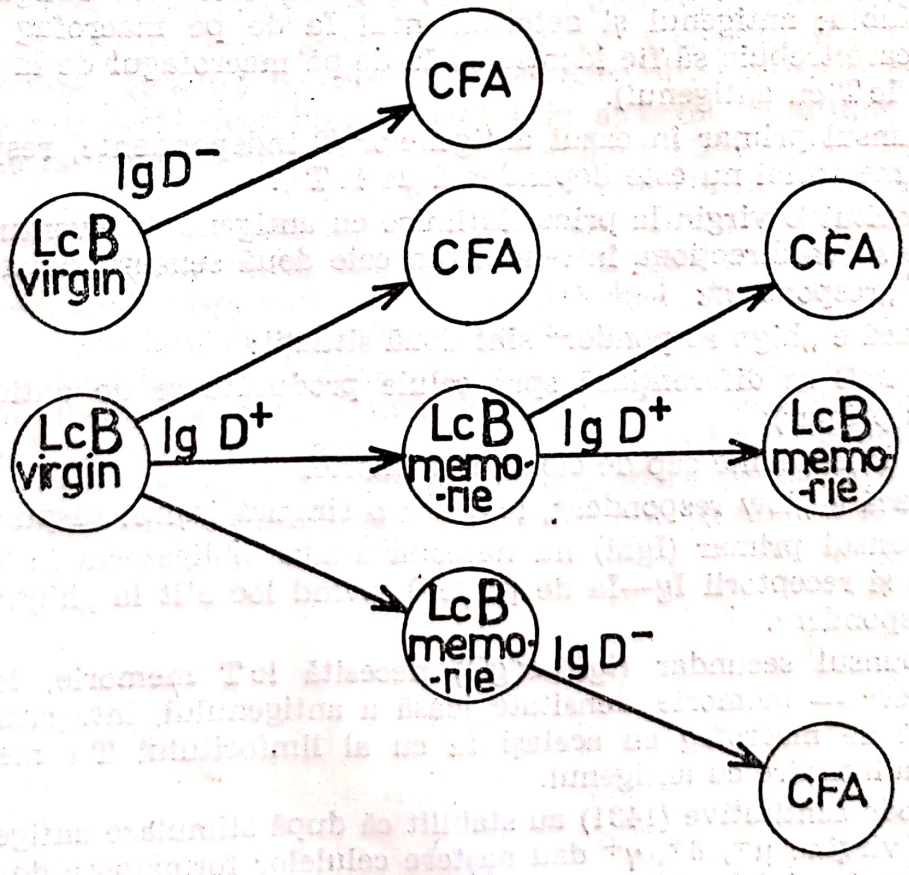
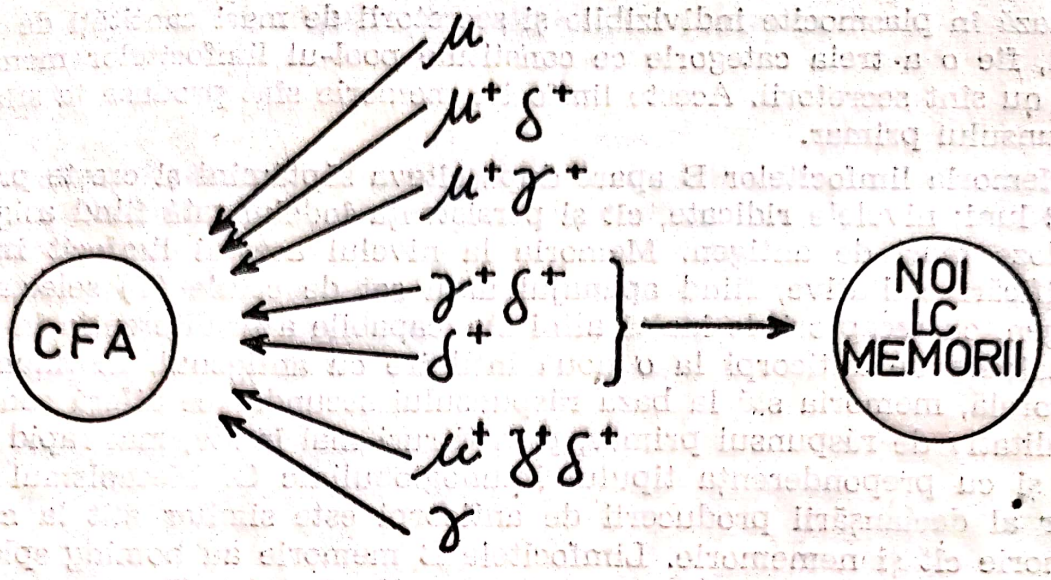


Fig. 17



SUBPOPULAȚII LC B MEMORII

Fig. 18.

fie cuplată cărăușului omolog celui folosit în răspunsul primar. De asemenea în cazul răspunsului secundar, Tμ memorie este obligat a recunoaște dublu: antigenul și determinantul Ia de pe macrofag (determinant Ia care trebuie să fie identic cu Ia de pe macrofagul de la prima întîlnire a lc T cu antigenul).

Răspunsul primar în cazul antigenelor T independente, respectiv inducerea memoriei nu este dependentă de lc Tμ.

Limfocitul B virgin la prima întîlnire cu antigenul și eventual cu lc T memorie se va direcționa într-unul din cele două sensuri dictate de calitatea de „responder":

1) Dacă e „high responder" sînt două situații:

a) lc B se diferențiază spre celule producătoare de anticorpi IgM (răspuns primar);

b) lc B devine cap de clonă Y memorie.

2) Dacă e „low responder", lc B are o singură ieșire: răspuns primar.

Răspunsul primar (IgM) nu necesită așadar obligatoriu lc T, ci doar haptena și receptorii Ig—Ia de pe lc B, avînd loc atît la „high" cît și la „low responder".

Răspunsul secundar (IgM≪gG) necesită lc T memorie, lc B „high responder" — memorie, densitate joasă a antigenului, integritate Ir—Ia, prezență de macrofag cu același Ia cu al limfocitului Tμ memorie de la prima întîlnire cu antigenul.

Metode cantitative (1431) au stabilit că după stimulare antigenică limfocitele virgine μ^+, δ^+, γ^+ dau naștere celulelor formatoare de anticorpi, însă numai celulele δ^+ pot deveni celule memorie (1431) (fig. 17, 18).

REGLAREA RĂSPUNSULUI IMUN

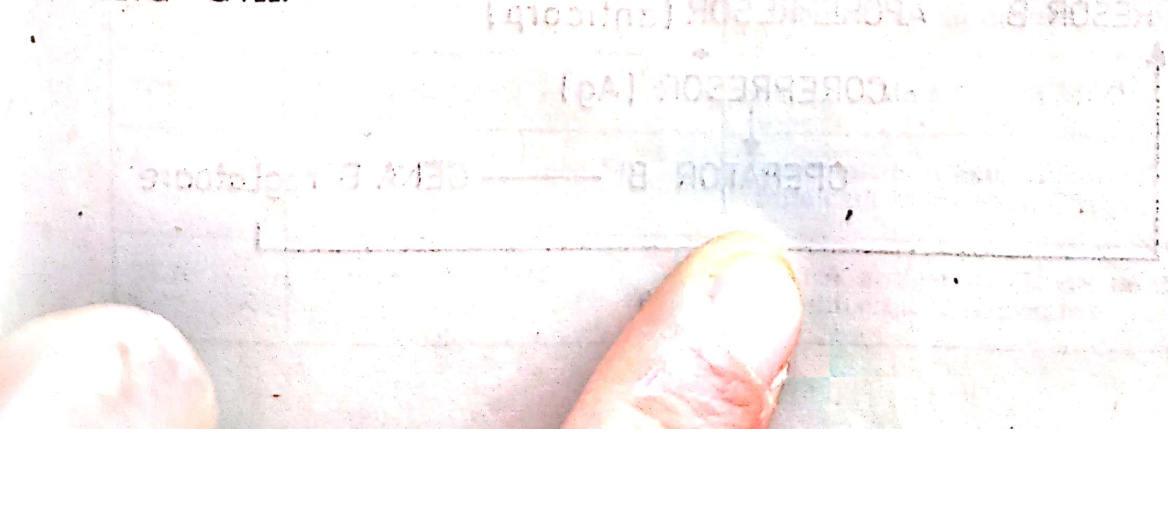
Este un mecanism activ, permanent, dinamic și extrem de complex, alimentat de permanentul flux al evenimentelor pe care le generează viața. Răspunsul imun nu constituie numai un mijloc de apărare împotriva unor agenți care ar căuta să deterioreze integritatea organismului, ci, prin calitatea unică a metastabilității conferite limfocitului stem, de a se diferenția și dediferența, are posibilități infinite de modulare, care-i permit a asigura menținerea modelului ființei vii.

Nenumăratele posibilități de reglare ale răspunsului imun, exprimate la nivelul limfocitului prin achiziții ori prin pierderi de receptori se traduce în fond prin subpopulații celulare ce intervin prin maniere particulare la complicatul răspuns, cu determinări cantitative și calitative, ce asigură imunhomeostazia, iar în cazul dereglajului, devin suport al patologiei imunitare.

Așadar, pe de o parte avem de-a face cu un determinism genetic al reglării cantitative și calitative, determinism linkat și subordonat complexului de majoră histocompatibilitate, iar pe de altă parte situațiile de la periferie cu care este confruntat organismul, modificările de la o clipă la alta, cu apariții de noi situații determinate de reacțiile inflamatorii consecutive răspunsul imun, cît și de influențele crescînde entropice ale mediului exterior.

Determinismul genetic este o achiziție filogenetică cu implicații mai apropiate în mecanismul ereditar, cu legile lui și cu posibilitatea abordării prin date stochastice. Ponderea ca importanță a răspunsului imun îi revine tot lui, grevarea cea mai semnificativă a aparatului imun constituind-o slăbirea genetică pe care i-o aduce bagajul generațiilor anterioare și care se manifestă de-a lungul vieții prin apariția mutațiilor somatice secvențiale la nivelul limfocitelor stem medulare, cu o anumită rată.

Pe de altă parte, al doilea factor îl constituie atacul permanent dinspre mediul extern, cu infecții, factori poluanți și tot cortegiul ecologic, dintre care virusurile ocupă locul de frunte și care adeseori de la periferie deteriorează răspunsul imun, canalizîndu-l spre căi costisitoare, aberante și creatoare de situații patogenice în lanț. Din acest fel de a vedea, se detașază, că în special asupra acestei zone a răspunsului imun trebuie focalizată terapeutica umană, adică, spre modularea reacțiilor periferice. În momentul în care se caută a influența brutal populația centrală a limfocitelor stem și a progenitorilor, apare perspectiva unei situații de himerism, cu declanșare de către noi înșine a unei reacții HvG—GvH.



Scanned with OKEN Scanner

BAZELE GENETICE ALE IMUNITĂŢII

Imunogeneza controlată genetic, îndeplineşte recunoaşterea antigenului cu declanşarea reacţiei imune şi inducerea anticorpo-sintezei.

Determinismul genetic pentru aria nonselfului e realizat prin structură de suprafaţă de recunoaştere, la nivelul limfocitelor competente, identică fiecărui imunocit cu cea a anticorpului pe care-l sintetizează. Limfocitul T recunoaşte şi reţine antigenul pe suprafaţa sa şi îl prezintă celulei B. Fixînd antigenul, celula B se transformă în limfocitul Y, care devine producător de anticorpi (Z) după o reîntîlnire cu antigenul (răspuns secundar).

Graţie unei mici cantităţi de anticorp complementar de pe suprafaţa celulară, antigenul, recunoscut de limfocitul competent este acceptat în funcţia internă celulară, unde iniţiază un model mesager secund nespecific, ce duce la depresia prin selecţie intracelulară, a genei preprogramate filogenetic, care prin transcripţie dă mARN-ul răspunzător sintezei de anticorp.

Substratul anticorpilor, imunoglobulinele, aparţin sistemelor ereditare Gm, Inv, Am, Isf; sinteza lor este determinată genetic. Controlul cantitativ al sintezei de anticorpi este poligenic, determinat de gene, a căror exprimare fenotipică se realizează la suprafaţa limfocitelor T (1022). Ne-am imaginat modelul de declanşare a producţiei de anticorpi prin două operoane interacţionînd (fig. 19).

Anticorpul de pe suprafaţa membranei celulare are rol de aporepresor. În absenţa corepresorului (Ag) operatorul B nu va fi represat, încît gena reglatoare va produce represor B, acţionînd asupra operatorului A. În prezenţa corepresorului (Ag) operatorul B va fi represat, încetînd represia operatorului A.

Informaţia genetică pentru exprimarea antigenelor de transplant, se află în complexul major de histocompatibilitate (CMH), la om HLA, iar la şoarece H-2 (fig. 8).

Complexul major de histocompatibilitate H-2 este un conglomerat de loci dispus la mijlocul cromosomului 17. Acest conglomerat este compus din 10 loci grupaţi în regiuni şi subregiuni (fig. 8), (regiunea K cu locus-ul H-2K; regiunea I cu locii A, B, J, E, C; regiunea s cu locus-ul Ss,

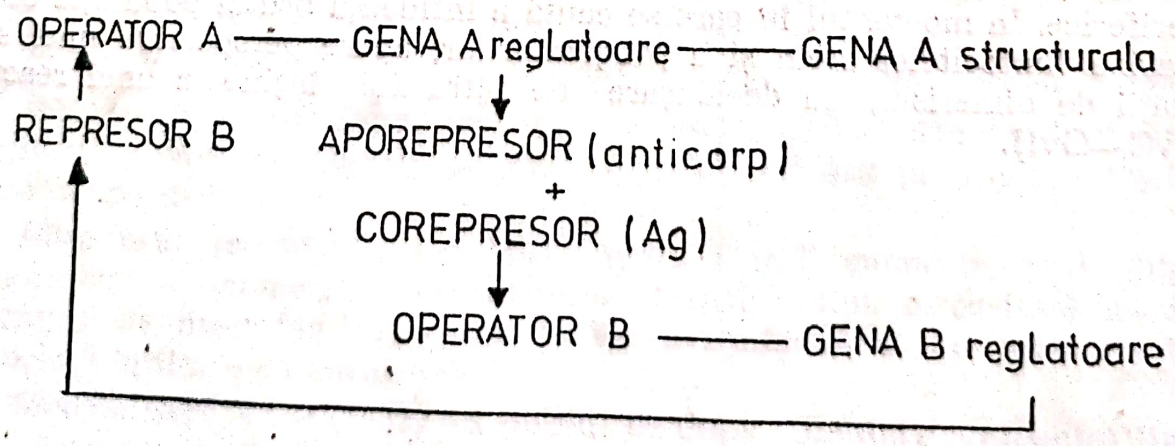


Fig. 19

Slp; regiunea G cu locus-ul H-2G; regiunea D cu locii H-2D şi H-2L). Înăuntrul capătului centrometric K se află locii H-33 H-39, iar în afara capătului telomeric (D) este regiunea T formată din 7 loci (Qa-1, H-31, Qa-2, Qa-3, H-2T, H-32, Tla). În continuare, spre dreapta, se află locusul Ce (catalaza renală), Pgk-2 (fosfoglicerat kinaza), Apl (fosfataza acidă hepatică), Map-2 (manosidază), thf, Ea-2 (antigen 2 eritrocitar), Ir-5 (răspuns imun 5) (671) (tabel 6).

Genele Ir_1 (răspuns imun), locusul D (generator al blastogenezei în MLC), BF (factorul B al sistemului properdin) şi gena C_2 (componenta a doua a sistemului complement) se află lincate de locusul B (Four). Aceste zone genetice strîns lincate în jurul locus-ului D au rol în iniţierea răspunsului imun (recunoaşterea), blastogeneză şi interacţiunile ajutor-supresie între lc T, B, macrofag (272, 641, 639) şi codifică glicoproteine prezente pe suprafaţa limfocitelor, macrofagelor (13, 28, 272, 641, 910, 1151, 1178), celulelor spermatice şi epidermice.

Regiunea D are doi loci separaţi: locusul clasic H—2D ce controlează exprimarea specificităţii particulare şi a majorităţii specificităţii publice şi locus-ul H—2L ce controlează specificitatea H—2.28.

Regiunile K, D (respectiv SD_1—SD_2) ai CMH—H_2 se caracterizează printr-un polimorfism excesiv, posedînd 10—15 alele. Recombinările

TABEL 6

al genelor ce au rol în răspunsul imunologic: localizare, fenotipie

Gene	localizare	fenotipie
Ir	I. lincaj CHM (I-A, I-B) II. lincaj al genelor structurale ale Ig (gene V)	a) receptor specific pentru antigen pe limfocitul T b) acceptor pe limfocitul B şi macrofag, cu rol cooperativ cu limfocitul T, capacitate de răspuns în anticorpi cu heterogenitate restrînsă în cadrul idiotipiei
Ia	— lincaj regiunii I (I-A, I-B, I-C)	a) localizare pe limfocitul T b) localizare pe limfocitul B c) localizare pe macrofag
Lads (LD)	— lincaj CHM (I, S, D, K) — locus M (cromosom 1)	determinanţi activatori ai limfocitelor ce controlează rMLC (răspuns proliferativ al limfocitelor în MLC)
ECS	— la joncţiunea I-SS	control al limfolizei în MLC
Ss	— în CHM (regiunea S)	determinism al beta globulinei serice, implicată în sistemul C′(C_4)
TLA	— telomeric CHM	codifică antigenul TL de pe timocit şi limfocitul T leucemic

Scanned with OKEN Scanner

acestor alele dau naştere unui grad de diversitate extrem de crescut. Alelele acestor loci codifică pentru glicoproteine de 43 000—47 000 Daltoni, ce sînt părţi integrate ale membranelor celulare, fiind ancorate prin aminoacizi hidrofobici. Aceste glicoproteine K, D se numesc antigene H_2. Ele provoacă la animale alogene antiseruri şi constituie baza materială a histocompatibilităţii. Antigenele de histocompatibilitate poartă două tipuri de derminanţi epitopici: particulari (unici pe o singură alelă) şi publici (pe mai multe alele diferite). În infecţii virale, proteinele virale interacţionează cu antigenele H_2 alterîndu-le şi conduc la recunoaşterea acestora de către limfocitele T_k proprii, cu liză a celulelor infectate. Printr-un asemenea mecanism poate fi iniţiată autoimunitatea condiţionată viral.

Antigenele H_2 se asociază unei glicoproteine ce corespunde la om, beta 2 microglobulinei.

Există şi gene adiţionale localizate în interiorul regiunii HLA care contribuie la o slabă stimulare a mixturilor alogene. Indivizii relativ histocompatibili, cu quasi identitate a locusului MLC pot diferi prin determinanţi minori, ce prezintă importanţă în transplant.

Antigenele de histocompatibilitate majoră (H_2 la şoarece; HL—A la om) au largă distribuţie tisulară, fiind prezente şi la nivelul limfocitelor şi plasate pe arii restrînse ale suprafeţei celulare.

La şoarece există două sisteme genetice ce controlează determinanţii activatori limfocitari (sau antigenele limfocitare de suprafaţă definite, LD).

1. Sistemul major de histocompatibilitate H_2 în grupul 9 de lincaj, pe cromosomul 17 (la nivelul regiunilor I, S, D, K).

2. Sistemul locus M pe cromosomul 1, alcătuit din 4 alele.

Antigenele CHM se divid în două categorii, pe baza caracteristicilor biochimice, a funcţiei şi a proprietăţilor induse unor celule. Astfel, există specificităţi definite serologic (SD) şi determinanţi definiţi pentru limfocit (LD sau Lad). Primii sînt detectaţi prin aloseruri, iar ultimii induc proliferare puternică limfocitelor. La om, această distincţie este mai evidentă, deoarece antigenele SD sînt codificate de genele locilor HLA—A, HLA—B şi HLA—C, în timp ce proliferarea limfocitară măsurată „in vitro" în MLC este sub controlul locusului HLA—D (70).

Moleculele SD, controlate de regiunile K şi D, cît şi moleculele Ia determinate de regiunea I conţin determinanţi stimulatori limfocitari (LS). Cu ajutorul serurilor anti-SD s-a constatat că determinanţii LS asociaţi SD sînt distincţi de specificităţile SD recunoscute de limfocitele T_k. Pe de altă parte determinanţii LS ai moleculelor Ia au specificitate Ia (990).

Determinanţii activatori ai limfocitelor controlează reacţia în cultura de amestec de limfocite (rMLC). MLC formează baza ce defineşte antigenele de histocompatibilitate, iar metodele utilizate pentru detectarea antigenelor de suprafaţă limfocitare definite (LD) sînt:

1. MLR (răspunsul proliferativ al limfocitelor în MLC)
2. CML (limfoliza mediată celular)

Diferenţele în regiunile K, D induc slabă MLR. Cînd acestor diferenţe li se alătură regiunea I stimulul este puternic (fig. 8).

Scanned with OKEN Scanner

Regiunea I se caracterizează prin Lad puternice și este posibil ca unele Lad să fie identice cu unele antigene Ia (990).

Gradul de intensitate al MLR este determinat de o genă care reglează Lad, genă care este lincată CMH (gena MLR—R), în timp ce reglarea sistemelor alelice din locus-ul M este asigurată de o genă nelincată sistemului CMH.

Telomeric locusului H—2K (regiunea K) se află regiunea I.

Regiunea I este recunoscută ca segment ce cuprinde mai mulți loci, de mare importanță imunoreglatoare (531, 641, 1050, 1178, 1317, 1318), care controlează răspunsul imun la variate antigene (gene Ir), răspunsul în anticorpi (681, 684, 1318), suprersia imună (gene Is) (96, 97, 98, 287) interacțiunea celulară T—B (642) și T-Macrofag (348), recunoașterea alogenă în cultura de amestec de limfocite (MLC) și a virusurilor (488) reacția GvH (674, 751, 855), structurile antigenice de pe mediatorii imunoreglatori (50, 864, 1258).

Regiunea I este alcătuită din 5 subregiuni: IA, IB, IJ, IE, IC.

Subregiunile I—A, I—E și I—J asigură exprimarea antigenelor specifice asociate răspunsului imun (Ia) pe suprafața limfocitelor B, macrofagelor cît și a Lc T implicate în sinteza factorilor solubili supresori și amplificatori.

Sînt recunoscute pînă în prezent 33 specificități Ia (671, 1315), exprimate în concordanță pe lc T și B (403, 476, 219, 1179), iar parte din determinanți, exclusiv pe lc T_s (530, 897). Aceste antigene Ia ce aparțin numai lc T (dintre care parte sînt controlate de locusul Ia_4) au ultim determinism genetic la nivelul subregiunii I—J (531, 1318).

Genele Ia determină la nivelul lc T o exprimare cu densitate joasă și interesează atît subpopulația T_1 ($T\mu$) cît și T_2 ($T\gamma$), fiind răspunzătoare pe de o parte de factorii solubili (amplificator și supresor), iar pe de altă parte de cooperarea cu macrofagul prezentator de antigen ce trebuie să posede receptor Ia identic (dubla recunoaștere).

Antigenele Ia sînt prezente pe 50% din limfocitele organelor periferice.

Produșii genelor I—A și I—E/C sînt prezenți în întreaga populație B.

Cînd antigenele Ia de pe limfocitul T_h recunosc alogenitate, Ia inițiază celulei blastogeneza.

Deși genele ce controlează antigenele Ia depind de regiunea I, totuși în răspunsul imun de aruncare a grefei se asistă la o acțiune sinergică a regiunilor I și K—D, evenimente ce recunosc următoarea succesiune: întîi are loc recunoașterea de către limfocitul T_h a antigenelor Ia incompatibile, recunoaștere care duce la transformare blastică, iar în al doilea timp este inițiat răspunsul limfocitului T_kLy 2,3 și limfocitului B față de antigenul alogen K—D. Astfel antigenul Ia acționează într-o manieră de cărăuș față de antigenele K—D.

Recunoașterea imună se datorează genelor Ir și Ia, gene care controlează calitativ răspunsul imun.

Genele Ir controlează răspunsul imun față de haptena diferitelor antigene. Ele sînt localizate în principal, la nivelul subregiunilor I—A, I—B (formînd sistemul Ir 1), cît și mult telomeric față de complexul H—2 spre capătul cromosomului 17 (sistemul Ir 5). Genele Ir nu au rol în pro-

cesul de aruncare a grefei. Fiecare genă Ir reglează răspunsul imun față de un set de antigene.

Genele Ir contribuie fenotipic la două sisteme moleculare: 1) receptorul specific pentru antigen de pe limfocitul T (349, 1174);

2) molecula acceptor pe limfocitul B și macrofag, cu rol în cooperarea cu factorul T (895, 1089).

La animalul „low responder" lipsesc unul ori ambele sisteme moleculare.

Genele Ir formează două grupe:

1) gene Ir lincate genelor V

2) gene Ir lincate CMH

1) Genele V codifică pentru segmentul V al imunoglobulinei și asigură idiotipia, cu mare specificitate pentru antigen. Nu sînt lincate locilor de histocompatibilitate fiind localizate în locusul Ir 5 (fig. 8). Deci capacitatea de răspuns imun (Ir) este asociată cu bagajul de gene V, ce codifică pentru anticorpi, heterogenitatea acestora fiind de domeniul idiotipiei. Răspunsul imun în anticorpi este deosebit de la organism la organism, fiind sub controlul a 10 loci cu efect cumulativ. Linia „low responder" este mai aptă a degrada antigenul făcîndu-l neimunogen.

2) Genele Ir lincate CHM sînt diferite atît de cele ce sînt lincate genelor V, cît și de cele lincate alotipic. Prin lincare de CHM, răspunsul imun se află atît sub controlul genelor Ir, gene dominante, autosomale, cu mecanism ereditar mendelian, dar și sub controlul histocompatibilității. Și la om există gene Ir lincate CHM—HLA, explicînd predispoziția unor boli imune cuplate cu anumit tip HLA (de ex. spondilita anchilopoietică are o incidență foarte crescută a tipului B_2 (SD_2) (90%), iar miastenia gravis a tipului B_8).

Deși genele Ir l se găsesc în aceleași subregiuni ca și genele Ia, nu există corelație între unele și altele, adică între specificitatea Ia și răspunsul imun.

Între regiunile I și D se desfășoară regiunea Ss—S_{1p} ce guvernează nivelul complementului circulant, controlînd determinanții beta globulinei serice implicată în sistemul C′ (C_4) (fig. 8).

Telomeric complexului H_2 se desfășoară regiunea T, din care amintim locii ce codifică pentru clasa receptorilor de suprafață Qa de pe membrana limfocitului T, precum și locus-ul TLA ce codifică pentru antigenul Tla de pe timocit și limfocitul T leucemic (fig. 8).

I. REGLAREA GENETICĂ CALITATIVĂ A RĂSPUNSULUI IMUN

Reglarea genetică calitativă este exclusivistă (da-nu) și este atribuită genelor Ia—Ir.

În ce privește imunitatea humorală, reglarea calitativă este sinonimă cu realizarea ori nerealizarea comutării IgM→IgG, deci de existența lim-

Scanned with OKEN Scanner

focitului B memorie (clon Y). Ori, limfocitul B memorie este determinat genetic de calitatea „high-responder", încît acest fapt adiționat afilierii de zona I înseamnă că această calitate de „high-responder" este conferită de Ia și este exprimată fenotipic prin anticorposinteză (fig. 20).

Faptul a fost dovedit experimental prin comutarea lc B IgM⟶lc B IgG (lc Y memorie), la un recipient virgin, căruia i s-au injectat lc T de la un donor. Aceste lc T au fost activate prin antigene H2 ale gazdei (fig. 20).

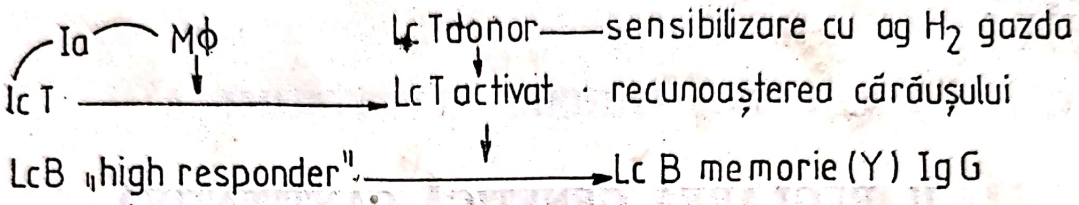


Fig. 20

S-a putut stabili următoarea corespondență genetică între CHM—I și suprafața membranelor imunocitelor:

1) Lc T se caracterizează prin:

— receptor pentru antigen, determinat de genele Ir—Ia, în special la nivelul subpopulațiilor $T_{1,2}$, respectiv Tγ, Tμ;

— antigene de suprafață controlate de locii K și D la nivelul poolului Lc T_k (T_3);

— receptor Ig, foarte alăturat celui pentru antigen, în special la nivelul lc Tμ.

Antigenul e recunoscut deci și e legat de 3 receptori, în ordinea: Ir>Ia>Ig; cărăuș Ir—Ia; haptenă [Ia]—Ig).

Exprimarea funcțiilor lc Tμ e hotărîtă de genele Ir, Ia; a lc Tγ de Is iar a lc T_k de locii de histocompatibilitate K și D.

2) Lc B se caracterizează prin receptor Ag determinat de Ia, Ir, și receptor Ig, determinat de genele Ig (a, x, y).

Antigenul (haptena) e recunoscută de Ig>Ia>Ir.

3) Controlul interacțional al cooperării T—B îl dețin genele Ir—Ia.

Interacțiunea eficientă cooperativă între lc Th cărăuș specific și lc B haptenă specific, în vederea dezvoltării răspunsului de anticorpi impune o identitate a exprimării genelor regiunii K, I, fără strictețe pentru locii S.D.

4) Macrofagele exprimă pe suprafața lor antigene Ia; prezentarea antigenelor pe suprafața MØ fiind un fapt important atît în recunoașterea ca primă etapă a răspunsului imun de către lc T (dubla recunoaștere a antigenului și receptorului Ia pe MØ), cît și în răspunsul secundar, unde lc Tμ trebuie, prin dubla recunoaștere, să fie în fața aceluiași determinant macrofagic Ia, cu care a fost la prima stimulare antigenică.

5) Controlul genetic calitativ aparține regiunii I (Ia și Ir) lincată de CMH. Factorii produși de lc T, sub influența acestor gene, sînt cooperativi și înlocuiesc lc T în răspunsul de anticorpi. Acești factori produși

de Ir>Ig>Ia, ce cooperează cu lc B de la animale „high" și „low responder" sînt transferați împreună cu limfocitele medulare în recipiente singenice și dovedesc perfectă cooperare numai cu lc B de la „high-responder". Semnificativ este că regiunile genetice IA—IE se exprimă pregnant la nivelul lc B, ca antigen Ia. Se demonstrează încă odată importanța primordială a măduvei osoase în imunitate, prin faptul că lc B, original medular, deține exprimarea puternică a acestei gene, ce controlează comutarea IgM→IgG (deci a apariției pool-ului memorie și a răspunsului secundar), diferențiind organismele în „high" și „low- responder".

II. REGLAREA GENETICĂ CANTITATIVĂ

Reglarea genetică cantitativă a sintezei anticorpilor este poligenică, fiind conferită de genele Ig (a, x, y), cunoscîndu-se 10 gene diferite și ubiquitare în aparatul cromosomial, unele din ele fiind lincate CMH, ori altor loci ce controlează sisteme antigenice de la nivelul membranei limfocitare. Astfel antigenul Ly 1 de pe lc T este codificat de o genă a lanțului L nelincată genei regiunii C a lanțului greu. Antigenele Ly 2,3 sînt lincate genei V_H. Antigenul Ly 7 de pe lc B este controlat de gena lincată genei ce codifică regiunea C a lanțului greu. Aceasta controlează la rîndul său răspunsul primar față de antigene T.I. cu două antigene.

Un lanț polipeptidic imunoglobulinic este codificat de două gene (V_H, C_H), una pentru regiunea variabilă și alta pentru cea constantă.

Toate clasele de Ig au specificități alotipice ce sînt localizate în regiunea variabilă a lanțurilor grele (V_H).

Există 3 locusuri linkate care condiționează sinteza imunoglobulinelor, exprimate la nivelul membranei lc B și lc T, pentru receptorii Ig: a, x, y (V_{Ha}, V_{Hx}, V_{Hy}) ce controlează sinteza regiunilor V. Se exprimă specificități alotipice a, x, y, markeri pentru subgrupele regiunii V_H subgrupul „a" fiind predominant (60—90% din IgG poartă specificitate alotipică „a"). La locusul „a" se cunosc 3 specificități alotipice (a_1, a_2, a_3) controlate de 3 alele a^1, a^2, a^3, existînd relație între compoziția aminoacidă a regiunii V_H și fiecare din cele 3, diferite alotipuri „a". Fiecare alotip „a" se distinge de celălalt prin minimum 12 rezidii aminoacide, din aproximativ 110 rezidii existente în cadrul regiunii V_H. Diferențele majore ale alotipurilor „a" au loc la nivelul primelor 16 N rezidii terminale. Alotipul a_1 este complex, fiecare populație a_1 cuprinzînd minimum 3 subpopulații, fiecare din ele păstrînd determinanți comuni și necomuni. Diferențele dintre fiecare subpopulație „a" reflectă variabile în secvența de aminoacizi a regiunii V_H din molecula IgG.

III. REGLAREA PERIFERICĂ

Are rolul de a împiedica excesul, insuficiența ori dezordinea ce se pot ivi în cursul răspunsului imun. Este realizată prin numeroși factori modulatori, cunoscîndu-se pe lîngă cei fiziologici și o seamă de substanțe care ar acționa în sensul imunhomeostaziei. Dintr-un început imunadjuvantele au rol de a amplifica toate reacțiile imune.

A. IMUNITATEA MEDIATĂ CELULAR

Există importante căi de reglare periferice, care, în mare, acționează fie prin mecanism supresor, fie amplificator.

1) *Limfocitele T supresoare (Ts)*

— Inhibă recunoașterea antigenului de către lc T.

— Eliberează prostaglandine ce suprimă producerea de limfokine, blocînd procesul imun.

— Inhibă dezvoltarea lc T memorie legate de HI.

Aceste lc T supresoare acționează exclusiv în IMC, deosebindu-se de lc Ts din imunitatea humorală. Apar în stări normale imune, în toleranța imună indusă, în stări patologice, după administrarea de antigene în doze supraoptimale, în rGvH.

Lc T supresoare splenice sînt activate de con A (754) și se caracterizează prin scăderea activității factorului inhibitor leucocitar (FIL).

Limfocitele T supresoare pot fi de două feluri: specifice și nespecifice:

a) Lc Ts specifice, au fenotip Ly 1—2+3+, ca și lc T_k, fiind declanșate identic, ca răspuns la modificări ale constituienților antigenici de membrană K—D, de pe celula-țintă. Acționează prin limfokine specifice supresoare solubile și exercită control feedback, împiedicînd apariția celulelor T_k (atunci cînd acestea sînt în exces). Pot fi stimulate de anticorpii facilitanți (sub formă de complexe imune cu antigen liberat de pe celulă-țintă) și conduc la împiedicarea rejecției grefei (sau a celulei-țintă). Anticorpii facilitanți pot să contribuie astfel la reținerea nonselfului atît printr-un mecanism de blocare a limfocitelor (complexe imune cu antigene nonself), cît și protejare prin mascare a aloantigenelor.

Există două tipuri de lc T supresoare specifice, care reglează producerea lc T_k în răspunsul imun mediat celular:

a1) lc T sup α: împiedică maturația lc T_k din precursorii celulei T_k (PT_k)

a2) lc T sup β: acționează asupra lc stem, împiedicînd diferențierea spre precursorii lc T_k (PT_k). Pot fi răspunzătoare de fenotipul deleției clonale (470) avînd rol tolerogen.

b) Limfocitele T supresoare nespecifice apar la 2—3 zile în culturile de spleno-adenocite și au rol de a suprima reacția imună celulară la di-

Scanned with OKEN Scanner

verse antigene. Sînt Fc—, activitatea lor este inhibată de con A, iar precursorii lor sînt sensibili la ciclofosfamidă, iradiere, mitomicină C. Acționează prin limfokine de tipul inhibitor al sintezei ADN. Sînt stimulate de macrofage, lc B și amine vasoactive eliberate în focarul inflamator.

Există trei sisteme supresoare nespecifice în cadrul pool-ului T, nesupuse restricției barierelor de histocompatibilitate:

■ SSCA: sistem supresor de celule aderente, cortizon și radiorezistente;

■ SSPG: sistem supresor relatat prostaglandinelor, care are o acțiune mult mai puternică, sensibilă la indometacin.

■ SSI: sistem supresor indus, cu limfocite parțial radiosensibile.

Primele două cresc cu vîrsta:

2) *Celule supresoare ce nu sînt lc T:*

a) macrofage, cu anticorpi citofili, ce pot avea acțiune supresoare. Activate, ele eliberează interferon, prostaglandine E, ce acționează feedback negativ, inhibînd producerea de limfokine;

b) lc B poate inhiba exprimarea reactivității lc T la antigen, reglînd hipersensibilitatea întîrziată.

3) *Interacțiunea cu CT* poate fi blocată atît în IMCT cît și IMCDA de către antigene, anticorpi, complexe ag—ac.

4) *Aminele vasoactive,* eliberate de mastocitele degranulate ori de basofile, alterează permeabilitatea vasculară și micșorează acțiunea limfokinelor. Histamina poate servi cu inhibitor feedback negativ al funcției lc T. Eliberarea histaminei din mastocite și bazofile în procese alergice mediate de IgE, sau prin acțiunea unei limfokine (factor eliberator de histamină) duce la rîndul ei la activarea căii supresoare a reacției imune, reducînd răspunsul imun prin scăderea producerii de MIF, al blastogenezei etc.

5) Interferonul, mediator imunosupresiv, e produs de lc reactive și macrofage, putînd regla durata și extinderea lezională. Interferonul poate fi eliberat de lc T sub acțiunea levamisolei.

6) Limfocitele Tγ (T_1) favorizează activarea lc T_k, prin acțiunea indirectă a suprimării anticorposintezei.

B. IMUNITATEA HUMORALĂ

La șoarecele normal, răspunsul primar e determinat exclusiv de CFA IgM, iar cel secundar de CFA IgM și IgG. În cazul antigenelor TD, lc T sînt necesare pentru exprimarea răspunsului IgG și facultative pentru IgM.

În reglarea răspunsului imun humoral au rol supresor: factorul supresor solubil transitor activ (FATSS), lc supresoare, anticorpii G_1, M, fi-catul, uremia, temperatura ridicată, con A, proteina C reactivă, histamina, antigene în doze supramaximale.

Scanned with OKEN Scanner

1) Factorul supresor solubil transitor activ (FATSS) este capabil a inhiba răspunsul primar și secundar. Producerea lui e corelată de nivelul răspunsului imun secundar determinat de splenocite. Activatorii policlonali ai lc B (LPS) stimulează lc B splenice ducînd la generarea acestui factor capabil a supresa răspunsul imun humoral, această substanță reprezentînd un semnal feedback ce abrogă anticorposinteza.

2) Supresia/amplificarea specifică a răspunsului imun se află sub controlul unor produși codificați de regiunea Ir. Factorul supresor cu greutate moleculară 35 000—60 000 Daltoni, solubil, fixat pe celule, acționează asupra lc $T\mu$, este secretat de lc $T\gamma$, are specificitate antigenică și este neimunoglobulinic. Limfocitele T_1 sau $T\gamma$, T_G au homing splenic, sînt radiosensibile, cortison sensibile, Ly 1+Fc+, emit semnale supresive față de lc T_2 direct, ori prin macrofage, oprind fluxul Y—Z. Acțiunea supresoare este crescută la animale cu toleranță indusă, cu incapacitate de răspuns imun (sușe genetic areactive). Deși timectomia prelungește toleranța, diminuă activarea lc T_k (prin acțiune indirectă: lipsa anticorpilor duce la diminuarea frînării acțiunii asupra lc T_k). Acest set de limfocite este activat de antigene și anticorpi specifici, r. HvG, con A, proteina C reactivă. Disfuncția acestui lot de lc $T\gamma$ are rol preponderent în patogeneza LES și PR.

3) Lc medulare Fc+ suprimă răspunsul IgM al lc B.

4) Macrofagele suprimă răspunsul lc B.

5) Anticorpii, adesea au abilitatea suprimării răspunsului imun față de antigenul în cauză, fără a influența producerea și activarea limfocitelor T helper.

Exercitarea controlului feedback al anticorpilor poate avea loc fie prin mecanism periferic aferent, fie prin inhibiție eferentă: în primul caz se leagă de situsurile imunogene ale antigenelor, făcîndu-se inapte a solicita sistemul imun; mai frecvent însă realizează inhibiția eferentă, interacționînd prin segmentul Fc cu receptorul Fc la nivelul lc CFA.

Anticorpii γG_1 și γM exercită feedback pozitiv, inhibînd răspunsul imun, iar γG_2 exercită feedback negativ, mărind răspunsul imun.

Fragmentele Fc diferențiază imunoglobulinele γG_1 și γG_2 de unde și efectele feedback opuse ale lor. Limfocitele B cu receptor Fc au mare atracție pentru γG_1, de unde și acțiunea supresivă a anticorpului G_1; în schimb γG_2 are acțiune citofilică la suprafața macrofagului, ducînd la protejarea antigenului (lipit de γG_2), de menținere a acțiunii imunogene și de augmentare a anticorposintezei.

O situație similară cu interacțiunea anticorp/macrofag poate avea loc între anticorp și limfocitul T helper activat ce prezintă receptori Fc, situație în care antigenul din complex poate fi focalizat spre celule B, realizînd colaborarea lc T—lc B.

E posibil ca limfocitele supresoare să aibă prea puțini receptori Fc, deci nelegînd anticorpi, rezultă citofilie competitivă a anticorpului față de lc B, cu inactivare.

Limfocitele T sînt rezistente acțiunii imunosupresive mediate de segmentul Fc al anticorpului. Rezistența și abilitatea lc T activat de a lega porțiunea Fc este o bază a colaborării limfocitelor T/B. În concluzie, G_2 exercită feedback negativ, mărind răspunsul imun, deoarece are acțiunea citofilică crescută față de macrofag și receptorii Fc ai lim-

Scanned with OKEN Scanner

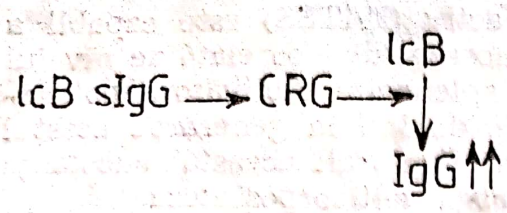


Fig. 21

focitului T helper, ocazionînd focalizarea antigenului (din complexul Ag/ac γG_2) față de lc B. Lc T este necesar producției de γG_2.

6) Factorul de cooperare (amplificator) poartă determinanții antigenici ai imunoglobulinelor (Fab și lanț μ), masă moleculară 100 000— 200 000 D, proprietăți compatibile cu existența unui receptor pentru antigen de tip IgM 8S. Acest factor acționează asupra limfocitului B, inducîndu-l. Este secretat de setul de limfocite T_2, activate la doze ce depășesc zona de activare joasă pentru T_1.

Antigenul administrat sub formă imunogenă diferențiază timocitele cortizon rezistente în lc T_2, ce emit semnale de cooperare asupra limfocitelor B, amplificînd fluxul Y—Z.

Modularea producției de anticorpi pentru o clasă, ori altă clasă de anticorpi (IgE, G etc.) este funcție de factor de membrană a limfocitului B, iar acțiunea de influență reglatoare este caracteristică unei singure populații de limfocite (T_2) și nu mai multor feluri de celule T (pentru diverse clase de Ig).

Magnitudinea funcției helper, în general ține pe lîngă libertatea de acțiune acordată de setul lc T_1 și de doza de antigen, natura adjuvantului și puterea imunogenă a antigenului.

Un exces de limfocite T_1 poate duce la nerăspuns față de antigen, cu toate că sînt prezente lc T_2 și lc B.

7) În timp ce limfocitul T_h asistă limfocitul B în vederea inițierii răspunsului de anticorpi (55, 329, 553, 1134) prin produsul humoral FIT (factor înlocuitor de lc T), limfocitul B-sIg elaborează componentul recrutor IgG (CRG). La rîndul său, CRG stimulează promovarea celulelor formatoare de placă, sintetizatoare de IgG.

8) Stimularea anticorposintezei mai este determinată de frig și de IgM, prin acțiune pe receptorul C de pe lc B.

9) Hormonii sexuali pot influența mărimea răspunsului imun, uneori ca trăsătură genetică recesivă, legată de cromosomul X, alteori direct de hormoni. Hormonii sexuali pot modula răspunsul animalului „responder“ femelă și „non responder“ mascul.

S-au constatat nivele crescute de anticorpi la femele în comparație cu masculii, atît în răspunsul primar cît și secundar.

Răspunsul de anticorpi față de ss ADN e controlat de hormonii sexuali.

Cercetări relativ recente, pe baza observațiilor culturale în mixtură de limfocite, cît și pe modele animale experimentale, au confirmat că în modularea mărimii răspunsului imun mediat celular ori humoral, atît celulele supresoare cît și cele helper (amplificatoare) joacă rol fundamental, intricîndu-se.

În cultura de mixtură de limfocite (MLC) umane (55, 367, 611, 1001) s-a stabilit că celulele supresoare induse de con A acționează în mai multe sisteme imune:

■ răspuns proliferativ față de antigene și mitogene (55, 367, 1001);
■ producere de anticorpi (552) și de Ig policlonală (579) induse de PWM.

Totuși s-au constatat deosebiri în ceea ce privește caracteristicile celulelor supresoare induse de con A (sensibilitate la iradiere, mitomicină, corticoizi) ceea ce sugerează existența mai multor subpopulații, cu diverse caracteristici, grupate însă de același determinant comun (inducția lor sub stimulul con A), dar acționînd diversificat, pe diferite celule-țintă, ori diverse sisteme experimentale.

S-a putut descifra existența a două seturi de limfocite T: primul proliferează în cultura de limfocite alogene, iar celălalt în cea cu celule autologe (703, 952, 1112). Setul de limfocite T, ce proliferează în cultura autologă posedă atribute tipice imunologice (memorie, specificitate) (1370), lipsește în autoimunitate și conține precursori ai celulelor supresoare inductibile de către con A. În cadrul subpopulațiilor limfocitare induse de con A în cultura de limfocite autologă, s-a descris un set de limfocite supresoare și altul amplificatoare (819).

Pool-ul de limfocite T_h este preprogramat de a acționa asupra altor populații de limfocite, imprimîndu-le specificitate funcțională (1632). În cadrul acestui pool de limfocite T_h există diverse seturi: 1) Lc T_h Ly 1, Qa 1 și Lc T_h L_y 1, Qa 5 sînt necesare transformării limfocitelor B în celule secretoare de anticorpi: 2) lc T_h Ly 1, Qa— acționează prin intermediul FAK la diferențierea precursorului T_k în lc T_k Ly 2.3 și activează macrofagele în vederea participării la reacția de hipersensibilitate întîrziată.

Pool-ul de limfocite Ly 1.2.3.Qa— este supresat în fluxul diferențierii (spre Lc T_k), pe de o parte de lc T_k, iar pe de altă parte chiar de lc T_h Ly 1, Qa— (supresia feedback în acest ultim caz fiind precedată de răspunsul în anticorpi).

Concluzii

Receptorul pentru antigen pe limfocitul T e alcătuit din două subunități funcționale: cea de histocompatibilitate ce recunoaște alotipia (diferența din interiorul speciei), codificată de genele Ir—Ia și cea imunoglobulinică pentru recunoașterea heteroantigenelor (idiotipia).

Toate limfocitele T posedă receptorul pentru antigen, codificat de Ir—Ia și în densitate mai joasă, receptorul imunoglobulinic.

Imunitatea mediată celular exprimată prin rejecția transplantului, GvH-HvG, se realizează prin citotoxicitatea limfocitului T, cu determinism genetic codificat de genele Ir și locii K.D. (HLA—AB) pentru antigene de histocompatibilitate. Imunocompetența, în special cea citotoxică, e inițială prin creșterea valorificării antigenelor de suprafață ce exprimă histocompatibilitatea (KD).

Scanned with OKEN Scanner

Receptorul Fc (identificat pe lc T_h, T_s, unele lc T_k, lc B, macrofage, NK și timocite) coordonează interacțiunea T—B și activitatea anticorpilor atît în ceea ce privește citotoxicitatea dependentă de anticorpi (CCDA), cît și amplificarea anticorposintezei (ca urmare a recunoașterii fragmentului Fc de pe molecula IgG din complexul Ag—Ac) (fig. 22).

Există două seturi de lc Fc+ cu receptori pentru Ig: lc T cu receptori pentru IgM (lc Tμ) ce au rol helper ajutînd diferențierea lc B în CFA și elaborarea factorului asistent ucigător, care diferențiază precursorii lc T citotoxici în lc T_k. Lc T cu receptori pentru IgG (lc Tγ) ce au rol supresor, suprimă diferențierea lc B în CFA și conțin celule efectorii în CCDA. Receptorul Fc e identic cu factorul de legare al Ig (FLI), avînd acțiune supresivă asupra răspunsului primar (în special lc medulare Fc+), iar grație lui, lc T activate pot fi implicate în reglarea răspunsului imun humoral. Lc din sîngele periferic fixează IgG_1 și IgG_3; cele din splină $IgG_{2a, 2b, 3}$, iar cele din măduvă IgG_{2a}.

Limfocitele din setul T_1 (lc Tγ) similar antigenic cu limfocitele T_k au pe membrană produse ale genelor Ir și cantitate mai redusă de receptor Fc. Apar precoce în ontogeneză, limitează efectul feedback negativ al anticorpilor γG_2, opresc fluxul Y—Z. Prin efect supresor asupra lc T_2, ele modulează secreția de anticorpi.

Limfocitele T_2, populație recentă, cu receptori imunoglobulinici de suprafață, prezintă aceiași determinanți idiotipici cu limfocitele B, realizînd cooperarea T—B în vederea pregătirii limfocitului B pentru ultimul semnal, al activării C_3, ce declanșază fluxul Y—Z.

Este de subliniat faptul că receptorul C, cel mai important în declanșarea inducției limfocitare B, este și ultimul filogenetic la acest set progen al limfocitelor stem medulare. Activitatea sa este indisolubil legată de a limfokinelor limfocitului T_2, ce au focalizat matricea antigenică imunogenă la nivelul receptorilor imunoglobulinici și Ia de pe membrana lc B.

Anticorpii, produși ai celulelor CFA (Z) influențează prin feedback pozitiv și negativ totalitatea celulelor implicate în citotoxicitate, supresie și amplificare.

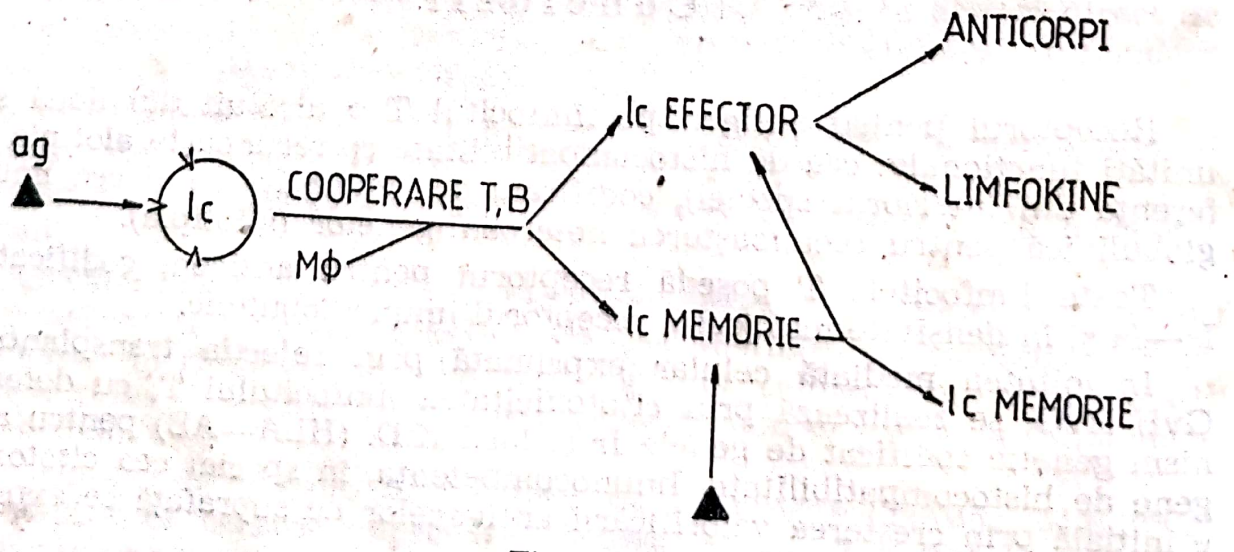


Fig. 22

Scanned with OKEN Scanner

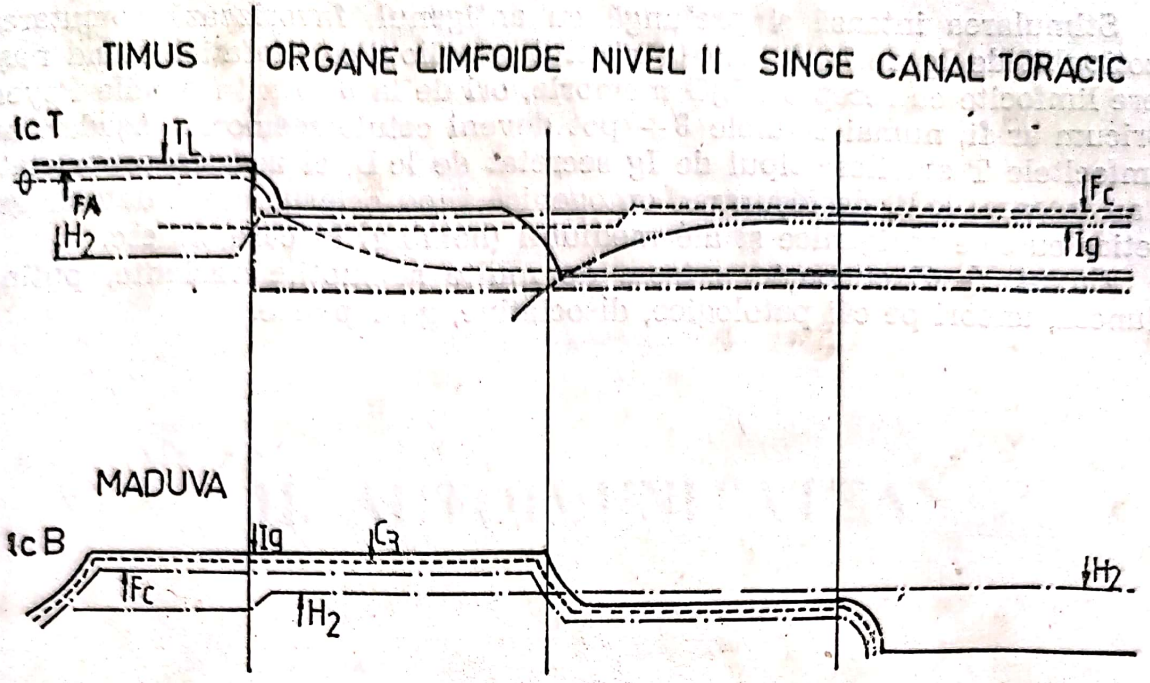


Fig. 23

Limfocitele T_2 şi B au receptor cu idiotip identic (specificitate idiotipică însemnînd specificitate antigenică a unei unice populaţii de anticorpi faţă de un anumit antigen). Exprimînd receptori identici pentru antigen, dovedesc existenţa aceluiaşi set de gene, utilizate pentru determinismul situsului de combinare, precum şi faptul că o parte din molecula receptorului pentru antigen de pe limfocitul T_2 este de natură imunoglobulinică (deoarece receptorul pentru antigen pe limfocitul B este imunoglobulinic).

Limfocitul T (T_2 şi T_1) posedă ambele tipuri de receptori pentru antigen: aloantigenul Ia a produs al genelor I (factor) şi cel imunoglobulinic. Aloantigenul Ia e răspunzător pentru factorii amplificatori T_2 şi supresori T_1, avînd identitate cu cel de pe macrofage în iniţierea răspunsului imun.

De asemenea lc B prezintă atît receptorul pentru factor (aloantigen Ia), cît şi imunoglobulina ce reprezintă receptorul pentru haptenă. Genele structurale ce controlează expresia determinanţilor idiotipici, de tip Ir, sînt linkate locusului lanţului greu Ig, alotipic (1008) şi au largi implicaţii asupra activităţii genelor Ia.

Receptorul Ig are apariţie tardivă ontogenică în populaţia T (mai ales la setul helper Tμ) şi ubiquitar la lc B (fig. 23). Totuşi se pot face unele observaţii, în legătură cu apariţia şi activitatea lor:

— discrepanţa între cantitatea de receptori de pe suprafaţa lc B şi gradul de diferenţiere al lc B (care ţine de secreţia citoplasmatică de Ig);

— discrepanţă între natura sIg şi cIg, existînd tipuri disociative;

— prezenţa mai multor tipuri de sIg pe membrana unui limfocit;

— discrepanţa între reprezentarea izotipurilor Ig din ser şi a receptorilor pe lc B (IgG majoritară seric este slab reprezentată pe limfocit, în timp ce IgD slab reprezentată seric e predominantă pe membrană).

Scanned with OKEN Scanner

Stimularea intensă și prelungă cu antigenul, favorizează comutarea izotipului de Ig de la δ la γ la nivelul ganglionilor limfatici, luînd naștere limfocite cu receptori IgG memorie, ori de la δ la α în plăcile Peyer. Oricum ar fi, numai celulele δ+ pot deveni celule memorie. Așadar, nu limfocitele T stabilesc tipul de Ig secretat de lc B, ci această proprietate o au integral lc B, desfășurarea ontogenică fiind o însumare a datelor genetice cu cele antigenice și ale mediului (homing) în care trăiesc.

Fluxul Y—Z cunoaște extrem de multe și subtile variante, putînd aluneca, uneori pe căi patologice, disociative, gamapatice.

Scanned with OKEN Scanner

II. AUTOIMUNITATEA

Conceptul de „horror autotoxicus" emis de Ehrlich în anul 1901, după care nu ar fi posibilă îmbolnăvirea prin formare de autoanticorpi, a fost zdruncinat numai după trei ani de către Landsteiner. Acesta explică hemoglobinuria la rece drept o hemoliză dependentă de complement la cald, rezultată din legarea unui autoanticorp (ce-i poartă numele) cu antigenul de grupă sanguină $P+P_1$, la temperaturi joase.

În decadele următoare, patologia umană şi animală s-a îmbogăţit din ce în ce mai mult cu situaţii autoimune ce stau la baza poliautoagresiunii.

Autoimunitatea rezultă din reacţia imună a unuia ori ambelor limfocite imunocompetente T şi B cu antigenele proprii ale corpului.

Această reacţie imună sau răspuns autoimun are loc la nivelul unui determinant antigenic al selfului. Molecula de antigen are mai multe determinante, dintre care numai unul se combină cu un receptor tip anticorp de pe suprafaţa limfocitului imunocompetent, în conformitate cu postulatul lui Mitchison (867). Acest postulat condiţionează prezenţa în organismul oricărui animal a unei populaţii limfocitare, ai cărei receptori de membrană sînt capabili a reacţiona specific cu antigenele. Fiecare limfocit posedă un singur tip de receptor, iar diversitatea limfocitelor furnizată de diversitatea receptorilor are determinism genetic şi nu antigenic. Antigenul nu instruieşte celula în vederea anticorposintezei ci *o selectează*, condiţionat de prezenţa anticorpului complementar de pe receptorul de membrană. Reacţia antigen/receptor este mecanismul esenţial care declanşează la nivelul limfocitului sensibil fie un semnal pozitiv de inducţie, cu diferenţiere, fie un semnal negativ, de eliminare clonală, cu instalarea toleranţei.

Aceste reacţii sînt extrem de complexe, mai mult de ordin *cantitativ*, cunoscîndu-se situaţii de toleranţă incompletă, parţială şi disociată.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii ce hotărăsc o situaţie sau alta (inducţie-toleranţă) cît şi gradul de intensitate al lor, ţin pe de o parte de antigen, iar pe de altă parte de maturitatea limphonului.

Toleranţa este determinată de interacţiuni multiple, strîns legate între determinanţii antigenici şi receptorii imunoglobulinici. Imunizarea cere o densitate joasă a acestor determinanţi.

Limfocitul T se bucură de un înalt grad tolerogen (de la 100—1 000 ori faţă de lc B).

Zona de „toleranţă joasă", creată de doze foarte mici de antigen este specifică limfocitului T_s, în timp ce zona de „toleranţă înaltă "este proprie limfocitelor T_h şi B.

Natura chimică şi starea fizică a antigenului influenţează de asemenea efectul imunizare-toleranţă.

Inducerea imunizării este macrofagodependentă, în lipsa acestor celule instalîndu-se toleranţa.

Calea de administrare a antigenelor poate favoriza toleranţa cînd se preferă direct circulaţia portală, protejînd antigenul de fagocitoză kupferiană.

Problema centrală în imunitate şi respectiv în autoimunitate, este mecanismul prin care organismul previne clonele spontane de limfocite T, reactive faţă de antigene specifice, variate ale corpului; cu alte cuvinte, cum este posibilă realizarea toleranţei faţă de self.

S-a constatat că reactivitatea imună faţă de un antigen este programată genetic, în schimb, faţă de antigenele selfului această reactivitate este pierdută. Toleranţa indusă faţă de self, în stadiul de imaturitate imunologică a limfhonului, este cunoscută sub denumirea de *toleranţă naturală* sau neonatală şi interesează ambele linii limfocitare T—B.

Pe lîngă toleranţa manifestată faţă de antigenele proprii, organismul mai poate tolera şi antigene străine, cu care însă sistemul imun a venit în contact în perioada sa de nematuritate, ceea ce a dus la postulatul că expunerea la alogene în epoca perinatală determină toleranţa imunologică faţă de aceste antigene de transplant (868).

Inducţia toleranţei naturale faţă de self a putut fi explicată prin studiul şoarecelui „nude" (nu/nu). S-a demonstrat existenţa unei populaţii splenice de limfocite T supresoare. Aceste limfocite T supresoare împiedică maturaţia precursorilor limfocitelor T_k în limfocite T_k antiself. La mamiferul normal (inclusiv omul) aceste celule supresoare se găsesc şi în timus, ori în măduva osoasă (135). Ele prezintă pe membrana lor antigen H—LA(D), care recunoaşte acelaşi antigen de pe membrana precursorului limfocitului T_k antiself. În urma acestei recunoaşteri are loc reacţia imună de inactivare, de deleţie clonală a pool-ului de limfocite T_k antiself.

De asemenea, lc supresor ar produce, ori ar purta anticorpi ce recunosc şi inactivează lc B precursoare antiself (135).

Integritatea morfofuncţională a sistemului imunologic prin aria de toleranţă fiziologică (corespunzătoare selfului) asigură autocompatibilitatea şi discriminarea selfului de nonself, cît şi faţă de antigene singenice, materialul autoantigenic nefiind accesibil propriului sistem limfoimun, ale cărui clone antiself devin interzise.

Întrucît nu toate structurile antigenice ale selfului sînt la îndemîna sistemului imun, rezultă că acestora le lipseşte imunotoleranţa naturală,

Scanned with OKEN Scanner

încît la o vătămare ulterioară a barierelor imunologice ale acestor țesuturi pot avea loc procese de recunoaștere antigenică, cu inițierea autoimunității (ex.: oftalmie simpatică, azoospermie).

S-a controlat răspunsul imun (124, 718, 1163, 1437) al limfocitelor diverselor nivele imunologice ale donorului injectate în recipientul iradiat letal și s-a constatat:

1. Primele limfocite induse de toleranță sînt lc T (splenocite), care își pierd abilitatea de a coopera cu lc medulare ori lc B normale în vederea anticorposintezei.

Inducerea toleranței afectează populația lc T atît la doze mici (prin acționarea pool-ului de lc T supresoare T γ sau T_1), cît și mari de antigen (prin proces de blocadă a receptorilor), spre deosebire de lc B, care devin tolerante numai la doze mari de antigen. Tolerogeneza marcată a pool-ului T poate genera atît diminuarea supravegherii imunologice cu posibilitate crescută de a tolera antigene străine, care în condiții de limfocite „străine" pot acționa ca grefe agresive, inițiind reacția GvH, cît și prin neeliminarea antigenelor nonself cu elaborare consecutivă de anticorpi ce duc la boală de depozit imun. În paralel cu aceste eventuale situații, poate avea loc și o creștere a anticorpilor față de antigenele timoindependente (care-și conservă o relativă putere imunogenetică față de cele timodependente), furnizînd baza materială pentru autoimunitate, prin această toleranță parțială sau disociată.

2. Limfocitele B devin tolerante în stadii precoce ale diferențierii (1163, 1437) neputînd coopera cu lc T normale. Afectarea răspunsului imun, numai la doze mari de antigen în cazul lc B, are loc prin proces de blocadă a receptorilor. În stadiile precoce ale diferențierii, tolerogeneza are loc prin delecție clonală și implică limfocite B_{TD}.

3. Limfocitele stem medulare *nu pot căpăta toleranță imunologică*, deci cooperează cu lc T normale, în vederea inițierii răspunsului imun.

Cercetările făcute în vederea stabilirii situsurilor celulare ale rezistenței la inducerea toleranței au confirmat aceste date, completîndu-le și stabilind că rezistența la toleranță în ordine descrescîndă este: lc stem > lc B medular > timocit > splenocit ⩾ adenocit.

Diferențele celulare în susceptibilitatea la tolerogen demonstrează că zonele limită sînt: măduva-ganglionii, prima dotată cu rezistență maximă la inducerea toleranței (lc stem) cea mai înaltă susceptibilitate fiind conferită de lc T ganglionare (717). În ceea ce privește linia T, cele mai sensibile la toleranță sînt lc T ganglionare; iar pentru linia B, limfocitele medulare (837). Susceptibilitatea toleranță a lc B medulare se datorează receptorilor imunoglobulinici de suprafață sIgM, ce pot concentra semnalul tolerogen, spre deosebire de limfocitele B periferice, care pierd slg, concomitent cu pierderea proprietății tolerogene. Cu cît raportul sIgM/sIgD este mai mare cu atît este mai crescută susceptibilitatea toleranței.

Lc B în stadii avansate de maturație au rezistență crescută la inducerea toleranței (trecerea de la pre B la B și splenocitul B) (714).

Diversele componente ale inducerii toleranței au așadar pe de o parte un determinism genetic, iar pe de altă parte un determinism periferic, constînd din prezența/absența unor receptori de suprafață pe care limfocitul în procesul său de metastabilitate îi cîștigă, ori pierde, în contact cu semnalele mediului extern.

Scanned with OKEN Scanner

De regulă însă, apariţia autoimunităţii este legată de înlăturarea mecanismului supresor existent asupra clonelor antiself ce devin astfel, „interzise".

POSTULATE

1. Autoimunitatea constituie un sector al marelui capitol al Imunităţii, exprimînd recunoaşterea Selfului de către Sistemul imun. Această recunoaştere e realizată la om mai devreme ori mai tîrziu într-o măsură mai mare ori mai mică, realizînd variatele aspecte ale autoimunităţii.
2. Alternativa: recunoaşterea selfului (Autoimunitatea), nerecunoaşterea selfului (sănătate), ascultă de jocul inducţie-toleranţă.
3. Toleranţa imunologică — inducţia, ascultă de aceleaşi mecanisme atît în imunitatea faţă de self cît şi faţă de nonself şi odată obţinută, toleranţa poate fi reversibilă ori ireversibilă.
4. Menţinerea toleranţei faţă de self are loc atîta vreme cît numai unul din cele două limfocite (T—B) are calitate antiself. Activarea (inducerea=recunoaşterea=pierderea toleranţei) survine în momentul în care ambele limfocite sînt dotate cu proprietăţi antiself (148).

MECANISMELE DE INDUCERE A TOLERANŢEI IMUNOLOGICE

I. ELIMINAREA CLONALĂ

1. Pierderea clonelor de limfocite specifice răspunsului imun faţă de antigenul tolerat (deleţie clonală).
2. Inactivarea clonelor de limfocite specifice răspunsului imun faţă de antigenul tolerat (62, 150).

Ambele situaţii pot fi îndepărtate prin:

a) transfer adoptiv de imunocite reactive, ce conţin celule ale clonelor pierdute ori inactivate;

b) mutaţie somatică la nivelul limfocitelor stem ori T cu apariţie de clone reactive (aşa-zise clone „interzise" sau „aberante" în autoimunitate);

c) derepresarea mecanismului de inactivare a clonelor inactivate.

Eliminarea clonală a populaţiei T constituie suportul neräspunsului la transplant şi în anticorpi la antigene T dependente. Uneori eliminarea clonală a populaţiei T are loc cu menţinerea sectorului B, realizînd o for-

Scanned with OKEN Scanner

mă de toleranţă disociată. O asemenea situaţie, demonstrată prin fenomenul zonei joase de toleranţă (868) este întîlnită în tiroidita autoimună, cu autoanticorpi faţă de tiroglobulină.

În stadiile precoce ale diferenţierii B, celulele reactive cu selful pot fi eliminate (714) graţie lc medulare supresoare.

II. BLOCADA REVERSIBILĂ ORI PERMANENTĂ A RECEPTORILOR

Realizează ocuparea de către tolerogen a receptorilor de pe suprafaţa celulară, încît antigenul nu poate declanşa activitatea limfocitului imunocompetent.

a) Antigene tolerogene multivalente ori în doze înalte pot bloca receptorii limfocitelor. În cazul blocadei reversibile, limfocitul poate îndepărta tolerogenul de pe suprafaţă, eliberînd receptorii, ori îl atrage în interiorul celulei, regenerînd ulterior receptorii ce vor putea lega antigenul, cu declanşarea răspunsului.

Administrarea de PHA înainte ori concomitent cu antigenul, poate conduce la o suprimare tranzitorie a răspunsului imun (59, 61).

b) Haptene conjugate cu cărăuş neimunogen (60, 865), ori haptene conjugate cu materiale singenice nu pot valorifica intervenţia limfocitului T helper şi realizează un model apropiat de al selftoleranţei.

c) Complexe antigen-anticorp pot bloca lc T minimalizînd hipersensibilitatea întîrziată cît şi reactivitatea, cum se întîmplă la animale în prealabil imunizate cu ţesut tumoral (59).

d) Anticorpii pot bloca antigenul şi anula interacţiunea acestuia cu progenii lc B (640, 707), iar anticorpii bivalenţi pot bloca lc B inducîndule toleranţă (60). Factori serici asemănători pot bloca şi imunitatea specifică alografă, prin inducerea toleranţei (60, 61).

e) Antigenul tolerogen poate acţiona fie asupra lc B defectînd agregarea, înlocuind receptorul, fie blocînd răspunsul imun la nivelul celulei accesorii (macrofag) (61).

III. AMESTECUL ADN ŞI CICLOFOSFAMIDĂ

Acest amestec (22, 180) favorizează la şoarecele hibrid NZB/NZW. Fl toleranţa şi opreşte procesul evolutiv al autoimunităţii. De asemenea drogurile imunosupresive (ciclofosfamida etc.) determină supresie de anticorpi ANA, longevitate crescută, stimulare a neoplaziei (1350). În schimb tratarea cu interferon a şoarecelui NZB accelerează progresiunea autoimunităţii (516), iar asocierea unui imunosupresor ca ciclofosfamida, cu tiloronul (inductor de interferon) duce la creşterea longevităţii, titru înalt de anticorpi antinucleari (FAN), micşorarea incidenţei neoplasmelor

Scanned with OKEN Scanner

(1 350). Efectul acestor droguri relevă oarecum relaţia inversă Autoimunitate/Neoplazie, fiecare din ele impunîndu-se în defavoarea celeilalte (pag. 367).

IV. RESTRICŢIA DIETETICĂ

Este un mijloc profilactic şi terapeutic efectiv al bolii autoimune, mărind toleranţa (408).

V. AUGMENTAREA ACŢIUNII lc T SUPRESOARE (T_1 SAU $T\gamma$)

Fie ca urmare a dezechilibrării subpopulaţiilor de lc T, fie a utilizării de antigen în doză tolerogenă lc T_1 au rol în prevenirea autoimunităţii, furnizînd în situaţiile de deficit explicaţia unui mecanism de asociere a autoagresiunii cu deficienţă imunologică.

Limfocitele T joacă rol esenţial în formarea autoanticorpilor, respectiv, în geneza autoimunităţii. Acest fapt s-a demonstrat prin drenajul canalului toracic, care a fost urmat de reducerea sintezei în autoanticorpi, cît şi de stingerea manifestărilor autoimune. Limfocitele T posedă determinanţi pentru autoantigene. Astfel s-au dovedit determinanţi pentru proteine encefalitogene (1196), antigene de membrană etc. La normal, selftoleranţa este asigurată prin prezenţa selfantigenelor circulante (tiroglobulină, hormoni etc.), la un nivel scăzut, care stimulează activitatea limfocitelor T supresoare, prin fenomenul zonei joase de toleranţă. Astfel, în timp ce EAE poate fi indusă la şoarece prin PB emulsionată în ACF, simpla pretratare cu PB fără ACF protejează animalul de condiţia autoimună. Acest fenomen se explică prin nivelul scăzut de antigen circulant (PB), care asigură eliminarea efectului T helper, cu menţinerea celui supresor, deci a toleranţei. Această toleranţă asigurată de limfocitul T_s faţă de nivelele joase ale autoantigenelor solubile este denumită „toleranţa zonei joase". Activitatea supresoare poate fi indusă fie de antigene specifice, fie de mitogene.

Limfocitele T supresoare sînt identice cu celulele ce pot fi induse de con A şi acţionează în culturi de limfocite autologe.

Lc supresoare $T\gamma$, T_s au marker Ly 1—2+3+, sînt radiosensibile; cortizon rezistente/sensibile, au determinanţi pentru selfantigene, cît şi pentru mitogene; produc RISS (răspuns imun solubil supresor), apar tîrziu ontogenetic şi dispar înaintea altor seturi de limfocite; posedă determinanţi idiotipici; controlează reacţiile de contact şi HI; menţin toleranţa imunologică, cît şi controlul genetic al răspunsului imun; reglează răspunsul în anticorpi şi dispar în infecţii virale ori după anumite droguri.

Există o corelaţie inversă între cAMP intralimfocitar şi activitatea limfocitului T supresor. Creşterea cAMP intralimfocitar blochează sin-

teza ADN, ducînd la depresia numerică a limfocitelor T supresoare. Metildopa cauzează o creştere persistentă a cAMP intracelular, ducînd astfel la o inhibare a proliferării limfocitare T, la diminuarea maturării şi activării limfocitului T supresor, respectiv la dereglare în producerea de anticorpi de către limfocitul B. Această acţiune a metildopei are loc atît in vitro cît şi in vivo (661).

În concluzie, selftoleranţa poate fi menţinută pe de o parte graţie factorilor blocatori (selfantigene solubile, anticorpi blocatori, complexe imune, anticorpi anti-idiotip), iar pe de altă parte acţiunii limfocitelor T supresoare.

MECANISMELE DE INDUCERE A AUTOIMUNITĂŢII

Mecanismele de deteriorare a toleranţei faţă de self conduc la inducere a reactivităţii antiself şi deci la instalarea autoimunităţii. Procesul autoimun poate fi iniţiat de antigenicitatea tisulară, de sistemul imunolimfoid ori la ambele nivele.

A. CONDIŢII DE ANTIGENICITATE TISULARĂ (NEOANTIGENE, AUTOANTIGENE)

I. ANTIGENE ALE SELFULUI FAŢĂ DE CARE ESTE POSIBIL UN RĂSPUNS AUTOIMUN

Categoriile de antigene cu potenţialitate de a genera răspunsuri imune sînt:

1. DETERMINANŢI ANTIGENICI PROTEJAŢI DE O MEMBRANĂ BAZALĂ

Această membrană bazală poate fi alterată. În mod normal ei sînt toleraţi, iar toleranţa are loc prin blocare aferentă a răspunsului imun (ex. sperma). Încă din primele zile postnatum, există titruri joase de autoanticorpi antispermă, stimulaţi de componente bacteriene ce reacţionează încrucişat cu spermatozoizii. Ei nu pot vătăma din cauza integrităţii membranei protectoare a tubilor seminiferi.

2. DETERMINANŢI ANTIGENICI FAŢĂ DE CARE EXISTĂ AUTOANTICORPI UBIQUITARI

a) Autoanticorpul Kidd-Friedewald (653) prezent la iepure, este activ la temperatura corpului, fixează complementul şi reacţionează cu un component intracelular. Nelezarea celulei vii se datorează sechestrării anti-

Scanned with OKEN Scanner

genice intracelulare. După moartea celulei se pot produce complexe imune ce realizează autoagresiunea prin mecanism imunologic de tip III.

b) Autoanticorpii anti I, cu titru scăzut în plasma umană. În titru înalt determină o anemie hemolitică cu autoanticorpi la rece. În mod normal boala nu are loc, din cauza titrului scăzut de anticorpi și a afinității reduse (deoarece reacționează la temperatură scăzută).

c) Aglutinina T ce reacționează cu antigen eritrocitar după expunere prealabilă a hematiilor cu neuraminidază.

3. DETERMINANȚI ANTIGENICI SECHESTRAȚI INTRAMOLECULAR

Autoimunitatea este indusă cînd există autoanticorpi. De ex. imunoconglutinine în titru scăzut, ce reacționează cu determinanți ai componentei C_3 a complementului. Acești determinanți apar mai frecvent în salivă și se expun în timpul reacției de fixare a complementului. Există o toleranță nativă față de C_3 seric, iar uneori producția salivară crescută poate inunda plasma.

4. TOLERANȚA REVERSIBILĂ

Toleranța reversibilă acționează prin potențialul autoantigenic al unor determinanți, care declanșează în circumstanțe patologice apariția autoanticorpilor reactivi. Un exemplu îl oferă autoanticorpii față de antigenele de suprafață ale celulelor circulante, declanșînd într-un moment de ruptură a toleranței, crize de anemie hemolitică.

II. POSIBILITATEA ALTERĂRII SELFULUI PRIN FACTORI DE MEDIU

Prin acțiunea unor factori de mediu (microbi, virusuri, poluanți, chimicale, agenți fizici) se obțin structuri noi, neoantigenice, ce inițiază răspuns autoagresiv.

Prezentarea imunogenetică a autoantigenelor (neoantigenelor) poate fi realizată prin mai multe modalități:

1. MACROFAGELE

Macrofagele au rol de a conferi autoantigenelor o formă imunogenică; în timp ce simpla prezentare a acestor antigene sub o formă solubilă constituie factor blocant, deci de menținere a toleranței.

2. DROGURILE

Sub forma unor substanțe cu greutate moleculară mică ele pot constitui cărăușul de acompaniament al antigenelor selfului, cărăuș față de care lc T_h eliberează fluxul producător de anticorpi al papulațiilor Y—Z.

Alte substanţe pot forma cu antigene ale selfului conjugate care declanşează anticorposinteza (de ex. tiroglobulina cu acizii arsanilic ori sulfanilic). Alteori drogurile pot altera selful, inducînd neoantigene. În sfîrşit, există substanţe (hidantoina etc.) care pot modifica antigenele de histocompatibilitate de pe suprafaţa limfocitelor, inducînd astfel autoimunitate generalizată.

3. INFECŢIA VIRALĂ

Poate conduce la autoanticorposinteză, respectiv la boli autoimune, prin mai multe modalităţi:

a) virusul formează cu antigenele selfului unităţi imunogenice. Limfocitele T_h stimulate de virus pot declanşa autoanticorpoproducţie;

b) virusul poate modifica selful, inducîndu-i proprietăţi neoantigenice;

c) glicolipide antigenice ale gazdei pot fi încorporate în învelişul viral prezentîndu-se astfel limfocitelor T_h ca unităţi imunogenice;

d) virusul poate modifica antigene CMH, ori descoperi asemenea antigene de histocompatibilitate, care în mod normal se prezintă represate;

e) o situaţie cu totul deosebită o prezintă virusul EB al cărui genom poate fi încorporat de genomul unor limfocite B, ceea ce face ca infecţia cu un asemenea virus să ducă la autoimunitate generalizată cu autoanticorpi multipli. În această situaţie se ajunge la autoimunitate generalizată fără implicarea limfocitului T_h.

Prin toate aceste mecanisme se explică diversele manifestări de tip autoimun ce pot surveni după rujeolă, variolă ori coxsackie. Se pare că autoanticorpii faţă de determinanţi de suprafaţă ori citoplasmatici ai hepatocitelor s-ar datora în hepatita acută virală, determinanţilor antigenici ai Ag HBs de pe suprafaţa hepatocitului. Afectarea hepatică are loc printr-un proces de citotoxicitate dependentă de anticorpi (CCDA), mai precis a complexelor imune formate de celule K cu aceşti anticorpi (pag. 220).

4. DEGRADAREA ANTIGENELOR SELFULUI

Se ajunge la unităţi imunogene, tip nonself, ori crossreactante şi în afara infecţiilor bacteriene ori virale. Astfel, sub efectul factorilor fizici, chimici dar mai ales enzimatici, pot fi descoperite determinante antigenice ascunse. Imunogenicitatea gamaglobulinei este mult augmentată prin tratament enzimatic. Asemenea alterări ale imunoglobulinelor pot avea loc în procese infecţioase prin acţiunea hidrolazelor lizozomale, explicîndu-se apariţia tranzitorie în asemenea ocazii, a factorilor reumatoizi. Răspunsuri autoimune similare pot avea loc prin descoperirea lanţurilor alfa ale colagenului denaturat, mecanism ce poate sta la baza uneori a autoagresiunii în boli dermatologice (441).

Scanned with OKEN Scanner

III. SITUAȚIA ELABORĂRII DE ANTICORPI FAȚĂ DE DIVERȘI DETERMINANȚI AI NONSELFULUI

Acești anticorpi pot reacționa încrucișat cu antigenele selfului, înrudite cu substratele ce au inițiat răspunsul imun normal.

B. PERTURBAREA TOLERANȚEI IMUNOLOGICE FAȚĂ DE SELF PRIN TULBURĂRI LA NIVELUL SISTEMULUI IMUN

Există modele animale naturale, ca liniile de șoareci NZB, NZB/NZW F_1., „nude", C 57 BL/6 în condiția me/me, Schwann, BALB/c, NZB.Dh/+ etc. care prezintă tulburări foarte asemănătoare bolilor umane autoimune.

Șoarecele NZB/NZW. F_1 dezvoltă spontan o boală autoimună ce se calchiază lupusului eritematos sistematizat uman. Cunoașterea particularităților imunologice ale acestor animale au permis clarificarea mecanismelor patogenice ale condiției autoimune în general și la om în special.

Femelele dezvoltă boala de timpuriu, cu titruri înalte de anticorpi față de ADN, ARN, ori antigene ale timocitelor, încă din luna a 4—5-a, iar glomerulonefrita prin complexe imune apare frecvent, conducînd la moarte în luna a 9—10-a.

Șoarecele NZB „nude" supraviețuiește mai puțin de 20 de zile, moare prin boala „runting" din cauza absenței populațiilor progenitoare T. Pe de altă parte, șoarecii NZB, Palmerston North, NZB/NZW. F_1 au defecte imunologice ale timocitelor și ale căilor de diferențiere T, precum și activitate policlonală limfocitară B, defecte care conduc la boli autoimune de tip poliautoagresiv (432).

S-au studiat anomaliile imunologice ale acestor animale, în vederea înțelegerii procesului de inducție și desfășurare a autoimunității.

Anumite caracteristici ale șoarecilor autoimuni, cît și studiile stochastice și genetice de poliautoagresiune (1308) propun următoarele cauze ale perturbațiilor toleranței imunitare:

1. DEFICIENȚA UNOR SETURI DE LIMFOCITE T ȘI ÎN SPECIAL LIMFOCITELE T SUPRESOARE (Ic Ts)

Șoarecii NZB, B/W.F_1 constituie modele naturale ale unor condiții autoimune (LES, AHAI) cu neoplazii limfoide și prezintă disfuncții ori pierderi de subpopulații de limfocite T răspunzătoare de funcții supresive asupra sectorului T ori B, deci cu rol în imunoreglare (581). Acești șoareci pierd la vîrsta de 3—4 luni atît limfocitele T supresoare (celule supresoare inductibile prin con A), cît și factorii supresori (87, 429, 1221). Alteori, deși limfocitele T_s au fost elaborate, deteriorarea sectorului T se traduce prin răspuns incorect față de celulele supresoare.

Scanned with OKEN Scanner

Studiile pe modele animale naturale de autoimunitate au stabilit că funcționalitatea supresivă se pierde de timpuriu, anterior celei efectorii (citotoxicitate) (87, 124, 189, 422, 427, 429, 434, 515, 581, 693, 737, 1049, 1 221).

Fluxul de diferențiere a citotoxicității antiself de la lc PT_k la lc T_k antiself este modulat de două seturi de splenocite T : lc T helper, care stimulează transformarea lc PT_k în lc T_k și lc T supresoare beta, care inactivează limfocitele PT_k. Astfel autoimunitatea poate rezulta atît din exces de lc T_h cît și din deficit de lc T sup. beta (84, 1131). La normal lc T sup. beta au rolul de a preveni selfreactivitatea.

Șoarecele NZB are un număr redus de splenocite Ly 1+2+3+ și este posibil ca asupra acestor celule să greveze un exces de lc T_h care să le epuizeze printr-un curent de diferențiere spre lc T_k antiself. Efectul supresor este minimalizat pe de o parte din cauza unui lot de lc T sup. beta firav, iar pe de altă parte prin însăși reducerea cantitativă și/sau debila rezistență în timp a pool-ului de limfocite T Ly 123.

Astfel, deteriorarea acestui pool de limfocite T Ly 123 conduce pe de o parte la slăbirea supresiei asupra setului de limfocite T_h (Ly 1) prin inhibiție feed-back, iar pe de altă parte la reducerea fluxului de diferențiere spre limfocite T_s Ly 2+3+.

Mai mult, reglarea răspunsului imun citotoxic are loc la mai multe nivele. Sușele autoimune NZB/NZW.F_1 NZB etc. sînt normale la nivelul unor trepte și anormale în altele.

Sînt necesare minimum două limfocite supresoare care să participe în supresia răspunsului imun din sistemul $PT_k \rightarrow T_k$. Un limfocit T_{sup}. I ar acționa per se, în procesul de supresie, iar celălalt de tip II prin intermediul unei limfokine sau factor supresor. La șoarecele NZB unul din aceste seturi de limfocite supresoare este deficitar (334, 669). S-a arătat de asemenea că splenocitele alosensibilizate ale șoarecelui B/w F_1, cît și supernatantul de cultură al acestor splenocite, pot suprima generarea limfocitelor T citotoxice (LC) (1293). Supresia are loc prin interacțiune reglatorie cu celula „responder", respectiv limfocitul precursor T_k (LPC). Mai mult, supernatantul cu efect supresor nu necesită omologie H_2 între

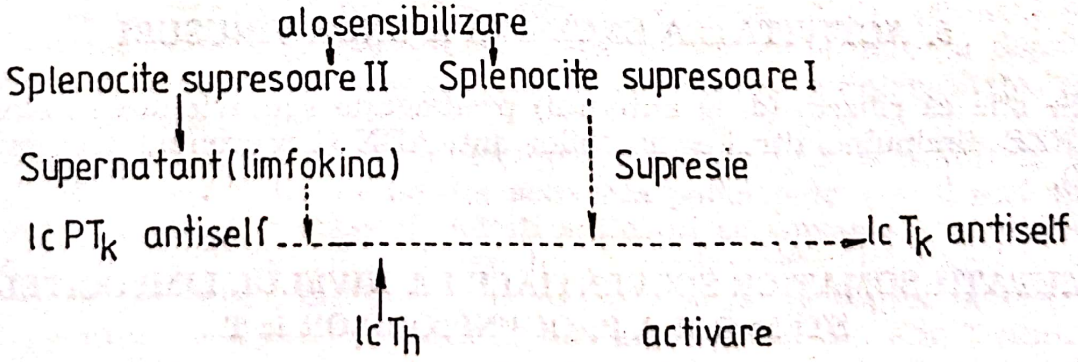


Fig. 24

celula „responder" (LPC) și celula reglatorie alosensibilizată (celulă care generează supernatantul supresiv) (1294).

Susceptibilitatea și rezistența fluxului citotoxicității T la supresia de către lc T splenice alosensibilizate este expresia fenotipică a unei gene autosomale, ne—H_2, de tip dominant.

Pe de altă parte splenocitele alosensibilizate ale șoarecelui femelă NZB, cît și a sușelor CBA/j, CBA/N devin exclusiv supresoare în sistemul $PT_k \rightarrow T_k$ (LPC→LC), iar supernatantul de cultură alogenă al acestor splenocite *nu* are efect supresor (581), deoarece lipsește populația de lc T supresoare II.

Sușa NZB are deci un comportament parțial deosebit de al hibridului B/W.F_1, cum o dovedește și faptul că depunerea de Ig și βC în joncțiunea epidermodermică este mai precoce la NZB.

Administrarea de agenți care activează funcția limfocitului T_s previne producerea de autoanticorpi și deci boala autoimună la șoarecele NZB/NZW. Sarea sodică a acidului N. 2-carboxifenil 4 cloroantranil potențează activitatea lc T_s (936) și duce la diminuarea proteinuriei, a leziunilor glomerulare și a depunerilor de Ig G.

Depresia sectorului T_s (441, 442) poate avea loc în următoarele situații:

a) înaintarea în vîrstă;
b) infecții virale;
c) iradiere;
d) droguri în special inactivatoare ale receptorilor betaadrenergici de pe membrana limfocitelor T_s.

2. ACTIVITATEA ANTICORPILOR ANTI-TIMOCIT

3. ATROFIA SAU ABSENȚA TIMICĂ

Modelul natural îl reprezintă șoarecele „nude".

4. FUNCȚIA ANORMALĂ A CELULELOR FAGOCITARE

5. ACTIVITATEA EXCESIVĂ A UNOR VIRUSURI

Se știe că ribarin (drog antiviral) prelungește supraviețuirea șoarecelui NZB diminuînd titrul anticorpilor anti-ADN și prevenind proteinuria (668).

6. MUTAȚII SOMATICE SECVENȚIALE LA NIVELUL LIMFOCITELOR STEM ORI A PROGENITORILOR lc T

Aceste mutații conduc la clone aberante, „interzise" ce nu recunosc antigene ale selfului și induc astfel autoimunitatea (1308).

Sușele normale și autoimune tinere posedă limfocite cu potențial autoreactiv anti sADN. La șoarecele B/WF_1 ori la omul cu autoimunitate determinată genetic, acest mecanism autoreactiv sADN este constatat timpuriu chiar din faza embrionară.

Răspunsul in vitro cu anticorpi IgM anti sADN a splenocitelor animalelor autoimune are loc în absența sursei exogene de antigen sADN. Celulele efectorii sînt un număr mic de lc T autoreactive. Elaborarea acestui subset de limfocite are loc ca urmare a unei mutații somatice la nivelul limfocitului stem medular și corespunde primei faze a autoimunității. Aceste limfocite autoreactive cresc numeric, din ce în ce mai mult în etapele următoare, în urma mutațiilor somatice secvențiale ale limfocitului stem medular, cît și a deficiențelor reglatorii ivite între funcția helper și supresoare a lc T (1071).

7. MUTAȚIA SOMATICĂ ÎN CELULELE LIMFOIDE MALIGNE

Poate avea loc indiferent la ce nivel al aparatului imunologic (Dameshek).

8. PIERDEREA TOLERANȚEI DE „ZONĂ JOASĂ" A LIMFOCITULUI T, URMATĂ DE ACTIVAREA POLICLONALĂ A LIMFOCITULUI B

Multe stări de self-toleranță sînt forme de toleranță „de zonă joasă" și se mențin grație efectului supresor al limfocitului T supresor (23, 215). Limfocitele B devin capabile a produce explozie de autoanticorpi (21, 23, 215) fie dacă li se înlătură elementul supresor (respectiv lc Tγ), fie dacă li se induce o activitate policlonală (de tip LPS), fie dacă antigene cross-reactante cer producție de limfocite T_h față de determinanți „străini", ca în cazul tiroglobulinei. Se reamintește că în fenomenul toleranței „joase" numai limfocitele T sînt tolerante (asigurate de către lc Tγ) în timp ce limfocitele B sînt reactive (17, 868).

Substanțe ca LPS (extras din bacteriile negative endogene) ori paraziți, pot induce activare policlonală a lc B, cu autoanticorpi IgM îndreptați față de constituenții selfului (ca eritrocitele, ADN, timusul) (432). Activitatea policlonală, autoreactivitatea antitimică și delecția populației timice sînt întîlnite la șoarecele „nude" ce exprimă autoimunitatea generalizată precoce (432).

Elaborarea spontană de autoanticorpi de tip LES la șoarecele autoimun NZB rezultă în special din activarea policlonală a lc B față de activatori endogeni și exogeni. Acești anticorpi se corelează cu activitatea anti sADN (605). Mecanismul reglator al acestei activități constă în echilibrul dintre sADN, limfocitele medulare θ negative bogate în activitate TdT, limfocitele T_h și T_s. Acești factori pot suprima „in vitro" răspunsul în celule formatoare de anticorpi anti sADN. Astfel sADN poate inhiba dezvoltarea celulelor formatoare de anticorpi anti sADN prin mecanism de blocadă a receptorilor (1070). Timocitele și limfocitele T suprimă de asemenea acest răspuns, capacitatea supresivă a timocitelor nediminuînd cu înaintarea în vîrstă (1070).

Șoarecele NZB posedă două subpopulații de limfocite B. Prima se caracterizează prin răspuns normal față de mitogene (LPS). A doua, în

schimb, este activă spontan şi are răspuns imun anormal, prin hipersecreţie de Ig M. Este codificată de 2—3 sisteme genetice, funcţionează independent de limfocitele T, este abundentă atît numericeşte cît şi ca secreţie de Ig M/pe celulă.

9. TOLERANŢĂ IMUNOLOGICĂ DISOCIATĂ CU SCĂDEREA RAPORTULUI: IMUNITATE MEDIATĂ CELULAR/IMUNITATE HUMORALĂ

Toleranţa disociată este caracterizată prin toleranţă exclusivă a limfocitelor T faţă de unele antigene. Inducerea unei asemenea stări de toleranţă imunologică parţială explică disocierea anticorposintezei de hipersensibilitatea întîrziată. Într-o asemenea situaţie o parte a răspunsului imun este suprimată. Astfel, producerea de anticorpi are loc în absenţa hipersensibilităţii întîrziate, a blastogenezei şi a producerii de MIF. Deşi depresia hipersensibilităţii întîrziate interesează imunitatea mediată celular, ea are implicaţii şi asupra anticorpilor gama$_2$, al căror titru scade.

Animalul nou-născut este mai susceptibil decît adultul, la inducerea toleranţei disociate.

Suprimarea hipersensibilităţii întîrziate poate fi răspunzătoare de unele aspecte ale patologiei imunitare tumorale, cît şi de situaţia specială a nou-născutului cu rubeolă dobîndită „in utero". Alteori, faţă de microorganisme cu antigene asemănătoare cu ale selfului, imunitatea protectivă scade, ajungîndu-se la defect de eliminare a nonselfului, adică clearance defectuos, cu boală de complexe imune, caracterizată prin mari cantităţi de anticorpi şi antigene. Astfel, disocierea imunităţii IMC/IH prin scăderea numărătorului şi creşterea numitorului realizează boala de depozit imun.

Activarea limfocitară B, cu proliferare, durată scurtă de viaţă, turnover crescut, măreşte susceptibilitatea intrării virusurilor oncogene, inclusiv a virusului Epstein-Barr.

Se ajunge astfel la geneza autoimunităţii în condiţia unei deplasări în afară a ariei de toleranţă fiziologică cu hipertoleranţa nonselfului.

Sectorul T are rol prevalent în eliminarea tumorilor şi neoantigenelor.

Depleţia limfocitelor T în sarcoidoză, lepra lepromatoasă, cu capacitate redusă de răspuns faţă de PHA, merge în paralel cu creşterea populaţiei B, ca urmare a stimulării declanşate de agentul producător al granulomatozei.

Ca urmare a creşterii răspunsului humoral, apar nivele înalte de Ig, FR, anticorpi faţă de virusul EB ori alte virusuri şi scăderea complementului seric.

Tolerabilitatea dozei joase de proteine serice afectează exclusiv populaţia limfocitară T, încît există situaţii în care limfocitele B cu specificitate apropiată pot fi stimulate de material antigenic crossreactant ori de autoantigene potenţiale. Se pot produce autoanticorpi antitireoglobulină autologă, cu antigene cross-reactante heterologe, tireoglobulină modificată chimic, ori combinaţii cu antigen străin. Populaţia limfocitară T rămîne tolerantă, iar răspunsul autoimun este restrîns la formare de autoanticorpi, fără fenomene de hipersensibilitate întîrziată.

Scanned with OKEN Scanner

În această situaţie se include şi starea de toleranţă imună la un anumit autoantigen, ce poate fi abrogată prin antigene cross-reactante.

10. MODIFICĂRI DISCRETE ALE DETERMINANTELOR ANTIGENICE ALE COMPLEXULUI MAJOR DE HISTOCOMPATIBILITATE SELF

Prin acest mecanism se pot genera limfocite precursoare T_k capabile să recunoască spectrul variantelor alelice CHM, inducînd autoreactivitate.

Limfocitele şoarecelui NZB în contact cu celule ţintă alogene identice H_2, pot dezvolta citotoxicitate puternică mediată celular numai faţă de celulele ce se deosebesc prin loci minori de histocompatibilitate. Această hiperreactivitate are loc numai la şoarecele NZB, este inexistentă la şoarecele normal şi poate fi considerată ca una din cele mai interesante caracteristici autoimune.

S-au studiat de asemenea liniile de şoareci MRL şi BxSB care elaborează anticorpi variaţi şi nefropatii glomerulare prin complexe imune. S-a stabilit că linia MRL/1 are gene lpr (limfoproliferative) şi că dezvoltă adenopatii masive şi autoimunitate precoce, în timp ce MRL/n, căreia îi lipseşte gena lpr, dezvoltă autoimunitate tardivă, fără adenopatii. Linia BxSB manifestă autoimunitate, însă se deosebeşte de NZB şi MRL prin predispoziţia sa particulară legată de sexul masculin.

Observaţiile remarcate la şoarecele NZB în legătură cu citotoxicitatea limfocitelor T după o sensibilizare prealabilă faţă de celulele ţintă alogene identice H_2, dar cu disparitate a locilor minori de histocompatibilitate, au fost confirmate doar la hibrizii BxW şi infirmate la liniile MRL şi BxSB.

Acest fapt s-ar explica prin aceea că şoarecele NZB/NZW ar fi suferit într-o fază precoce ontogenetică unele modificări în determinantele antigenice ale locilor minori de histocompatibilitate. Aceste modificări ar fi avut loc graţie imprimării la acest nivel a unor antigene retrovirale endogene, ce au modificat astfel antigenicitatea autologă CHM, conferind animalului calitatea generării de activitate citotoxică unui set de limfocite precursoare T_k. Aceste limfocite precursoare ar putea deveni celule efectorii mature, capabile a recunoaşte variante alelice ale locilor minori de histocompatibilitate.

Considerăm că, în afară de virusuri, un alt mecanism ce ar putea duce la apariţia acestor modificări la nivelul CHM, cu efect generator de precursori de lc T_k faţă de locii minori de histocompatibilitate, îl constituie mutaţia somatică la nivelul limfocitului stem medular.

Limfocitele T_k generate, la şoarecele B/W, faţă de celule alogene stimulatorii prin disparitate exclusivă a unor loci minori de histocompatibilitate, reacţionează încrucişat şi faţă de celule singenice modificate chimic. Mai mult, celulele-ţintă singenice infectate viral generează limfocite citotoxice care lezează atît aceste celule singenice ţintă, infectate viral, cît şi celulele-ţintă alogene neacoperite de virus, identice H_2, dar cu disparitate exclusivă a unor loci minori de histocompatibilitate.

Scanned with OKEN Scanner

La animalul normal, limfocitele T sensibilizate faţă de celule autologe modificate (viral, chimic etc.) potenţează răspuns imun proliferativ. În schimb, nu are loc sensibilizare faţă de celule alogene identice H_2 cu disparitate a locilor minori de histocompatibilitate.

Astfel, la animalul autoimun NZB, B/W.F_1 etc. reactivitatea citotoxică limfocitară T are loc faţă de:

1. Celule-ţintă alogene.
2. Celule-ţintă singenice, sau autologe, modificate (viral, chimic, mutaţional etc.).
3. Celule-ţintă alogene identice CHM dar cu disparitate a locilor minori de histocompatibilitate.

Concluziile care pot fi trase din această interesantă observaţie a reactivităţii anti-H_2, întîlnită numai la şoarecii NZB şi hibrizii B/W.F_1, sînt:

1. Reactivitatea anti-H_2 poate fi corelată dezvoltării autoimunităţii la susele respective de şoareci.
2. Reactivitatea anti-H_2 poate constitui un mecanism important de inducere al autoimunităţii generalizate prin pierderea toleranţei imune.

Această ipoteză este întărită şi de reactivitatea de tip rGvH a celulelor limfoide efectorii, ale şoarecelui NZB, cînd sînt stimulate de celule ţintă ale şoarecelui BALB/c.

S-a studiat, în paralel, activitatea citotoxică mediată celular anti-H_2 la ambele linii de animale. Şoarecele NZB injectat cu celule NZB sensibilizate „in vitro" faţă de celule BALB/c, realizează reacţie GvH la nivelul ganglionilor de drenaj. Stimularea obţinută prin injectare de celule NZB sensibilizate „in vitro", faţă de celule BALB/c, era similară cu cea observată la recipientul NZB ce primea limfocite NZB sensibilizate cu celule alogene identice H_2, dar cu disparitate a locilor minori de histocompatibilitate. Pe de altă parte, recipientul BALB/c injectat cu celule BALB/c, sensibilizate „in vitro" cu celule NZB, nu realizează reacţia GvH.

Aceste observaţii duc la concluzia că şoarecele NZB, model natural al autoimunităţii, are particularitatea exclusivă de a realiza reacţia GvH atît în situaţia primirii de lc NZB sensibilizate cu celule BALB/c, cît şi de lc NZB sensibilizate cu lc alogene identice H_2, dar deosebite prin loci minori de histocompatibilitate.

Limfocitele T supresoare sînt H_2+ iar cele helper, $H_2—$. Bolnavii cu boală cronică GvH au lipsă de limfocite T H_2+, argument în plus că autoimunitatea se desfăşoară în aceeaşi structură cu a reacţiei GvH.

S-a descris un sindrom cronic de tipul bolii GvH la supravieţuitorii îndelungaţi după transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Boala GvH cronică este caracterizată prin sclerodermie, hipercheratoză, hiperpigmentare reticulară, sindrom sicca, pneumonie interstiţială idiopatică, anemie hemolitică autoimună, autoanticorpi antinucleari, hipergamaglobulinemie, paraproteinemie IgM, titru înalt seric de complexe imune, hiperplazie plasmocitară, autoanticorpi faţă de limfocite autologe şi ale donorului.

Reacţia GvH survine la animalul (omul) predispus genetic la autoimunitate, putînd fi considerată atît ca indicator cît şi ca mecanism integrant al poliautoagresiunii.

Scanned with OKEN Scanner

În sprijinul acestor aserţiuni vin similitudinile clinice, histologice şi imunologice între ciroza biliară primitivă (boală autoimună de referinţă) şi boala grefă versus gazdă, cronică. Aceste asemănări constau din:

a) Trăsături clinice: icter colestatic, complex „sicca", pigmentare, sclerodermie, sindrom Raynaud, calcinoză.

b) Histologice: leziuni ductulare biliare, fibroză portală, uneori PMN.

c) Imunologice: autoanticorpi (numai în cazul CPB : AMA), hipergamaglobulinemie (IgM, IgG); deteriorarea conversiei fluxului de diferenţiere a IgM către IgG; anergie DNCB.

11. ADJUVANŢII

Sînt substanţe neantigenice ce pot juca rol important în geneza autoimunităţii, deoarece:

— măresc antigenicitatea unor substanţe;
— augmentează cantitatea de anticorpi circulanţi;
— intensifică manifestările imune de tip IV;
— rup toleranţa, inducînd autoimunitatea (ori mielomatoza);
— abrogă cererea normală de limfocite T_h, convertind antigenele TD în TI;
— facilitează formarea de anticorpi antiself, faţă de antigene pentru care limfocitul B este intolerant;
— acţionează asupra limfocitelor stem medulare aflate în ciclu activ S, inducîndu-le pe de o parte un înalt grad de leucemogeneză faţă de virusul Rauscher, iar pe de altă parte un înalt potenţial mitotic şi prin aceasta, de a pierde toleranţa imunologică faţă de self.

Prin mecanism asemănător atît infecţiile cronice (lepra, tuberculoza etc.) cît şi hiperimunizarea, acţionează în iniţierea autoimunităţii. Uneori bacteriile pot acţiona în procesul de autoreactivitate prin mecanismul anticorpilor crossreactanţi (RAA, RCH etc.).

12. INTERACŢIUNEA SISTEMULUI IMUNOLOGIC CU CEL ENDOCRIN

a) Sistemul endocrin sexual influenţează direct ori indirect sistemul imun, iar incidenţa crescută la femei a multor boli autoimune (ca LES, PR) este un fapt bine cunoscut atît la om cît şi în modelele animale naturale ori experimentale (411). În boala autoimună a hibridului NZB/NZW. Fl, ce prezintă o boală naturală mult asemănătoare lupusului eritematos sistematizat uman, se constată o prevalenţă de sex şi vîrstă. Castrarea masculilor accelerează evoluţia bolii; înaintarea în vîrstă merge în paralel cu deteriorarea pool-ului de limfocite T supresoare, cu iniţiere de anomalii autoimune, de reacţii GvH (429, 1266) şi de intensificare a răspunsurilor imune faţă de antigene, în absenţa limfocitelor T_h (68, 87); antiestrogenele, nafoxidin-ul întîrzie manifestările autoimune ale şoarecelui NZB (331).

Hibrizii B/W.Fl castraţi la 2 săptămîni cît şi la opt luni, cărora li se implantează androgeni, realizează supravieţuire îndelungată, scăderea titrului de anticorpi antinucleari, absenţa nefritei. Implantele cu estrogeni obţin efect opus (1097). Castrarea masculilor NZB agravează boala, iar tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamentul cu testosteron aplicat femelelor bolnave determină ameliorări (824).

Steroizii sexuali joacă un rol important în dezvoltarea şi funcţionalitatea imunologică. Astfel, dozele mari de estrogene sînt timolitice, produc depresia imunităţii mediate celular şi inhibă anticorposinteza. Dozele mici, în schimb măresc producţia de anticorpi, precum şi numărul de celule formatoare de anticorpi în splină. Efectele estrogenice asupra producţiei de anticorpi sînt direcţionate spre celulele imunocompetente.

Activitatea fagocitară a SRE este stimulată atît de estrogeni exogeni cît şi endogeni în timpul ciclului şi sarcinei.

Tratarea şoarecelui femelă, perinatal, cu estrogeni duce la reducerea hipersensibilităţii întîrziate, a mitogenezei limfocitare T şi B, a reacţiei GvH, a producţiei de anticorpi cît şi a numărului de limfocite T şi, în special, a limfocitelor T_h.

Tratarea femelei adulte cu estrogeni duce la tumori mamare (623).

b) Reţeaua imună are rol de asemenea în reglarea receptorilor de membrană celulară pentru hormoni ori transmiţători (printre care cei mai cunoscuţi sînt neurotransmiţătorii pentru dopamină şi acetilcholină).

Patologia bolii autoimune „de receptor" este întîlnită în boala lui Graves, miastenia gravis, diabetul juvenil, probabil unele forme de schizofrenie şi boala Parkinson. Aceste condiţii autoimune pot avea loc, fie ca urmare a unor perturbaţii antigenice ale receptorilor, fie prin toleranţă disociată faţă de diferite antigene (1261), fie prin apariţia de anticorpi faţă de aceşti receptori. Elaborarea acestor anticorpi anti-receptori poate rezulta fie în urma unei mutaţii somatice la nivelul limfocitului stem, fie prin anticorpi crossreactanţi induşi de un antigen al non-selfului similar ca structură cu receptorul.

13. FACTORII GENETICI

Rolul factorilor genetici în determinismul autoimunităţii se bazează pe studiile H-LA, pe modelul natural de boală autoimună şi pe hibridomul BALB/c-NZB.

S-a obţinut hibridom murin permanent (hibrid de celule de plasmocitom al şoarecelui BALB/c şi celule peritoneale NZB) care secretă cantităţi uriaşe de autoanticorpi monoclonali (965).

S-a stabilit de asemenea, că nefrita lupică a hibridului B/W.Fl este determinată genetic de trei gene (una de la şoarecele NZB şi două de la şoarecele NZW, o genă NZW fiind lincată complexului H_2) codominante ori dominante; cu efect exprimat în stare heterozigotă (677).

14. AUGMENTAREA FUNCŢIONALĂ A POPULAŢIEI DE LIMFOCITE T_h

Alterarea răspunsului limfocitului T faţă de con A la şoarecele B/W.Fl poate semnifica fie o creştere a funcţiei T_h fie o scădere a celei T_s. Creşterea funcţiei lc T_h poate fi şi secundară unei stimulări antigenice crescute (hiperimunizare). Deteriorarea funcţională T_s facilitează activarea policlonală a sectorului limfocitar B.

Scanned with OKEN Scanner

15. DECLINUL LIMFOCITAR T

Acest declin precede instalarea autoimunității, iar studiile pe imaturul imunologic și pe imunodeficientul prin îmbătrînire, arată că infecțiile virotice respiratorii par a iniția poliautoagresiunea.

16. DIMINUAREA SECREȚIEI DE PROSTAGLANDINE E

Se ajunge la perturbații în echilibrul pool-urilor de limfocite T și B. S-a constatat că administrarea de postaglandine E prelungește viața șoarecilor hibrizi B/W.Fl, ameliorînd nefrita lupică, normalizînd răspunsul față de PHA a limfocitului T, prevenind splenomegalia și reducînd numărul de limfocite B și nule (694).

17. GRAD ÎNALT DE CITOTOXICITATE NATURALĂ ASIGURATĂ DE LIMFOCITE NK

Șoarecele NZB/NZW.Fl care dezvoltă spontan o boală autoimună foarte asemănătoare lupusului eritematos uman, prezintă încă din săptămîna a 4-a o creștere rapidă a citotoxicității naturale cu rezistență crescută la transplantul medular. Citotoxicitatea naturală este asigurată de către limfocitele NK, celule ce ucid celulele țintă (printre care și anumite timocite) fără o prealabilă sensibilizare. Prin aceasta, limfocitele NK pot fi considerate reglatoare imunologice. Înaltul nivel ucigător natural la șoarecele B/W contribuie la pierderea supresiei imune. Faptul acesta este confirmat de următoarele observații:

— agenții stimulatori ai sectorului NK (interferon) duc la augmentarea autoimunității și totodată a mortalității la șoarecele B/W.

— ^{89}Sr reduce procesul autoimun acționînd supresiv asupra lc NK.

AUTOANTICORPII ȘI LOCUL LOR ÎN PATOLOGIA AUTOIMUNĂ

Inducția răspunsului în autoanticorpi este dificil de împlinit pe experimentul animal. În schimb, limfocitele șoarecelui normal ori autoimun sînt capabile în anumite condiții in vitro să producă anticorpi față de autoantigene.

A fost descris un model potențial de autoimunitate cu răspuns de anticorpi față de ssADN in vitro (2, 3). Răspunsul de autoanticorpi anti-ssADN a fost demonstrat la șoarecele NZB/NZW.Fl și la alte sușe normale de șoarece, ca proces activ dependent de o clonă *preexistentă* de limfocite autoreactive anti-ssADN. Anticorpul anti-ssADN, imuno-

Scanned with OKEN Scanner

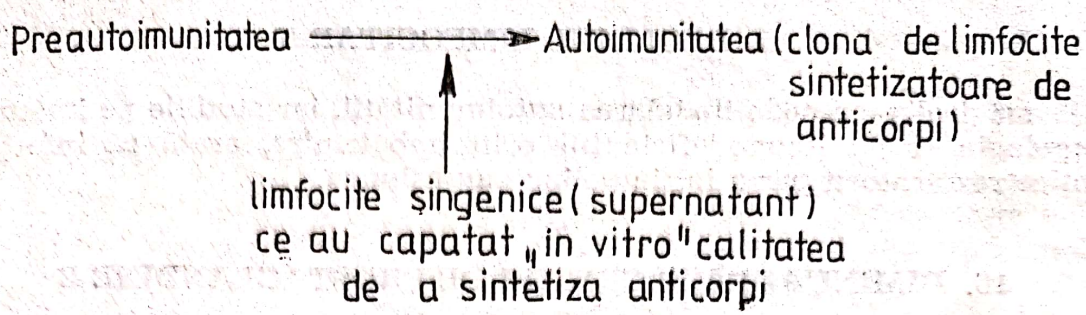


Fig. 25

globulină Ig M poate fi supresat prin adaus în cultură de timocite singenice tinere ori vîrstnice (B/W.Fl) ori ssADN exogen. Există condiții in vitro ce permit clonelor preexistente de celule autoreactive să fie declanșate și să-și exprime potențialul producerii de autoanticorpi. Aceste limfocite, „declanșate" in vitro, precum și supernatantul, pot induce anticorpi anti-ssADN la gazde singenice, după ce sînt injectate in vivo.

Așadar, recipientul produce un răspuns imun față de un material imunogenic eliberat de limfocite în cultură. Acest răspuns imită o stare autoimună ce există in vivo la unele sușe ori la omul cu dezordini autoimune, reflectînd grave dereglări imunologice.

Deci, animalul cu clonă preexistentă de limfocite anti-ssADN (B/W.Fl) capătă în urma injectării de limfocite splenice singenice ce au obținut in vitro calitatea de a sintetiza autoanticorpi sau supernatantul acestor limfocite, proprietatea de a secreta acești anticorpi. Acest răspuns al gazdei cere participare T-B, fără activare policlonală. Imunogenul responsabil este asociat membranei limfocitului T din cultură și este sensibil la DN-ază și proteoliză (fig. 25).

Declanșarea autoimunității poate avea loc prin imunogen asociat membranei limfocitului din cultură, ori în cazul poliautoagresiunii, posibil prin modificări de membrană ale limfocitelor T.

Proprietatea de a sintetiza autoanticorpi poate constitui uneori (cazul șoarecelui NZW) singura caracteristică genetică *potențială* de autoimunitate. Cel mai des însă, ea este asociată și altor tipare autoimune, care o *actualizează*. S-a postulat că pentru șoarecele hibrid NZB/NZW.Fl (model natural de autoimunitate ce se suprapune pe mare suprafață lupusului eritematos uman) genotipul NZW contribuie cu abilitatea de a răspunde prin autoanticorpi anti-ADN, iar genotipul NZB asigură structura de autoimunitate. Astfel, deși șoarecele NZB este „non-responder" de anticorpi anti-ADN, iar șoarecele NZW este „responder" de asemenea autoanticorpi, pe care însă *nu-i* produce spontan (trăsătură de autoimunitate „potențială") hibridul B/W.Fl produce spontan autoanticorpi anti-ADN.

În nefrita lupică a șoarecelui hibrid B/W.Fl sînt implicate trei gene, dintre care una doar este lincată centrului major de histocompatibilitate H_2 și anume cea asigurată de fenotipul NZW, fenotip care asigură și elaborarea de răspuns în autoanticorpi anti-ADN.

Șoarecii NZB, NZW, B/W.Fl pot fi astfel clasificabili în slabi „responder" (NZB) și înalt „responder" (NZW, B/W.Fl), pe baza elaborării de autoanticorpi anti-ADN, cît și pe baza proliferării limfocitelor T față de ss.ADN.

Aceste date pe care ni le dau modelele naturale animale autoimune ne arată încă o dată complexitatea fenomenului autoimun, în care autoanticorposinteza constituie un capitol important, cu determinism genetic, cu intercondiționări, pe care ni le descifrează studiul suşelor pure şi care explică nuanțatele treceri de la un moment al bolii, la altul, ori de la o condiție autoimună la altă condiție autoimună.

Există trei categorii de autoanticorpi (AAC):

1. Autoanticorpi cu efect patogenic direct, de tip II (de ex. antieritrocitari, antifactor intrinsec, LATS). Deşi nu posedă o strictă specificitate, între ei şi boală există o strînsă legătură.

2. Autoanticorpi cu efect patogenic prin complexe imune (factori antinucleari, factori reumatoizi). Survin de regulă în boli ale țesutului conjunctiv (așa-numitele colagenoze), sînt detectabili în subpopulații întinse, cresc ca incidență cu vîrsta. Nu se asociază totdeauna cu semne clinice de boală deşi există deosebiri subtile între anticorpii detectați la cei bolnavi în comparație cu cei asimptomatici (6, 33).

Mecanismul de acțiune al acestor autoanticorpi este de tip III, prin complexe imune (de ex. tiroidita autoimună, factorii reumatoizi, antinucleari). Se exprimă morfologic prin vasculita complexelor imune (caracterizată prin răspuns inflamator necrotic), leziuni de tip degenerativ (remarcate în special în lupusul murin), ori prin depunere repetată vasculară de complexe imune care împreună cu reacțiile imune să poată fi implicate în boala ateromatoasă umană. În LES a fost constatat destul de frecvent infarct de miocard. Mai mult, legătura între lipidele serice şi procesele imune ar putea cunoaşte următoarea secvență: tiroidită autoimună-hipotiroidism-colesterolemie crescută-boală coronariană.

Caracteristica autoanticorpilor condiționează tipul de localizare şi de leziune al imunocomplexelor. Astfel autoanticorpii precipitabili vor localiza imunocomplexele la nivel pulmonar, iar cei neprecipitabili la nivel renal.

3. Autoanticorpi cu efect patogenic nedemonstrat. Mulți din acești anticorpi sînt indicatorii unui proces de boală de tip „iceberg“ (reacția BW falsă, anticorpii anti-mitocondrie, anti-mușchi neted etc.).

Un prim rol al prezenței autoanticorpilor, de o importanță covîrşitoare, semnalat încă din 1966 (1308) este de orientare spre diagnosticul autoimun.

Marea majoritate a acestor autoanticorpi (factori antinucleari, reumatoizi, antitiroidieni etc.) au următoarele trăsături comune:

- Persistența, dovedită în studiile longitudinale.
- Creşterea prevalenței autoanticorpilor cu vîrsta face ca AAC să fie strict legați de boli dependente de vîrstă (boli autoimune, hipertensiunea arterială, ulcerul duodenal, BPOC etc.) (1306). Mai mult, prevalența ce creşte cu înaintarea în vîrstă (564, 1349) este mai accentuată în cazul autoanticorpilor, chiar decît creşterea prevalenței cu vîrsta a bolilor autoimune (1300).
- Întrucît prevalența autoanticorpilor creşte cu vîrsta, autoanticorpii trebuie corelați bolilor a căror prevalență creşte cu vîrsta. Pe lîngă bolile autoimune, cunoscute ca atare, un alt capitol de patologie ce prezintă particularități stochastice asemănătoare este cel al bolilor comune (1306). Astfel, bronchopneumopatia obstructivă cronică (1301), hipertensiunea

Scanned with OKEN Scanner

arterială esențială (1307), diabetul zaharat, ulcerul duodenal (1304), survin cu frecvență crescută la purtători de autoanticorpi (antitiroidieni (1300), factori reumatoizi (26, 1300), antinucleari etc.). Acest fapt se subscrie altor rezultate din care reiese că procesele autoimune contribuie la instalarea hipertensiunii arteriale esențiale (814, 1456). Mai mult, s-a constatat o frecvență crescută și titruri înalte ale factorilor reumatoizi (83, 847), factorilor antinucleari (1308) și imunoglobulinelor (13, 21) la bolnavii cu hipertensiune arterială (25). Că ecuația imunologică este perturbată la acești bolnavi, reiese și din particularitatea existentă de a li se induce factori antinucleari după administrarea unor droguri (1300).

Și în cardiopatia ischemică ar exista o contribuție etiopatogenică imunologică (25) tradusă prin incidența crescută, la bărbați, a anticorpilor antitiroidieni (25), iar la femei a factorilor reumatoizi (25).

Astfel, cu drept cuvînt, se poate considera, că în bolile comune, autoanticorpii constituie factor de risc (1300). Apariția autoanticorpilor poate preceda dezvoltarea bolii clinice (1300, 1306), neexistînd corelație între titrul de anticorpi antiself și manifestările clinice ale bolii autoimune. Astfel, autoanticorpii constituie unul din elementele ce vin în sprijinul aserțiunii noastre, că poliautoagresiunea, expresie morfoclinică a autoimunității, se prezintă adesea ca fenomen morbid de tip „iceberg".

■ Autoanticorpii se pot prezenta cu înaltă frecvență la rudele bolnavilor autoimuni.

■ Atît autoanticorpii, cît și bolile autoimune din cortegiul cărora ei fac parte, exprimă atît agregare familială cît și asociere cu anumite antigene H-LA (de ex. DW 4 în poliartrita reumatoidă). Aceste asocieri sugerează componenta etiologică genetică, deși mecanismul de acțiune al genei rămîne încă în parte necunoscut în momentul de față.

■ Concomitent cu prevalența legată de vîrstă a autoanticorpilor se remarcă și un declin al funcțiilor imune, legat de înaintarea în etate (647, 1348), deteriorare imunologică în care este implicat în primul rînd sectorul T, atît în ceea ce privește reglarea imună cît și cooperarea (488). Astfel, se poate afirma că nivelul activității T este mai sensibil ca indiciu al vîrstei biologice decît vîrsta cronologică (780).

■ Predispoziția elaborării de autoanticorpi are determinism genetic, însă declanșarea secreției lor, adesea, este guvernată de factori de mediu. Autoanticorpii pot fi considerați ca indicatori ai acestor factori ecologici, implicați în perturbarea toleranței imunologice, ca de ex. poluarea ori diversele infecții. În special patologia infecțioasă respiratorie (4) se traduce printre altele și cu o prevalență crescută a factorilor reumatoizi (4). Acești factori reumatoizi blochează CCDA împotriva celulelor-țintă sensibilizate cu anticorpi IgG.

■ Autoanticorpii pot fi considerați ca factori de risc pentru moarte, separat ca factor de risc pentru boli autoimune, ori boli comune.

Strîngerea într-un singur mare grup a acestor trei eventualități, ne conduce la denominatorul comun al lor, adică la poliautoagresiune. Astfel ideea conducătoare este cea a „actualizării" procesului autoimun într-o formă morfoclinică, exprimată fie ca boală autoimună de tip obișnuit, fie boală comună, fie îmbătrînire, toate în fond etape diferite ale poliautoagresiunii, proces cu determinism genetic, pe care se suprapun efectele noxelor mediului extern, autoanticorpii reprezentînd doar unele

Scanned with OKEN Scanner

din clonele interzise, deşteptate de procesul mutaţional la nivelul limfocitului stem. Moartea avînd ca factor de risc autoanticorpii are loc în cadrul pierderii toleranţei imunologice, la un anumit grad de intensitate şi de extindere a procesului autoimun.

Longevitatea are determinism genetic, la şoarece constatîndu-se relaţie liniară cu funcţia limfocitelor T, iar la om existînd asociere între tipul HLA-B_8, deteriorarea funcţională T şi scăderea supravieţuirii femeilor (4).

Mai mult, există o relaţie inversă între longevitate şi numărul şi titrul autoanticorpilor, prevalenţa crescută a acestora avînd loc în boli variate ce afectează longevitatea umană.

Astfel, mortalitatea datorată cancerului, bolilor cardiovasculare (la bărbat de 2,1 faţă de 1,4 la femei), se asociază unei incidenţe crescute a autoanticorpilor (4, 25). De asemenea, bărbaţii cu factori reumatoizi prezintă o mortalitate crescută faţă de cei fără (4).

■ Există două modele de autoimunitate în legătură cu autoanticorposinteza:

— autoanticorpi în titruri joase, declanşaţi de factori de mediu, a căror apariţie este funcţie de înaintarea în vîrstă;

— autoanticorpi în titruri înalte, ce caracterizează bolile autoimune propriu-zise, a căror declanşare este legată de factori endogeni (mutaţii somatice).

Fie că declanşarea este făcută de la exterior ori de la interior, ambele situaţii realizează perturbarea toleranţei imunologice (rupere-pierdere).

■ În legătură cu postulatul lui Roitt există trei spectre de afecţiuni autoimune:

— Boli organ specifice cu autoanticorpi organ specifici.
— Boli organ specifice cu autoanticorpi ne-organ specifici.
— Boli ne-organ specifice cu autoanticorpi ne-organ specifici (564).

DESFĂŞURAREA LONGITUDINALĂ A PROCESULUI AUTOIMUN

Toate observaţiile, pe om şi pe modelul animal, duc la concluzia că autoimunitatea se poate instala fie prin ruperea toleranţei imunitare fie prin pierderea acesteia.

În general, există trei căi de acces la autoimunitate prin ruperea toleranţei imunitare:

1. Depresia sectorului T_s.
2. Hiperactivare policlonală a lc B.
3. Obţinerea unei forme imunogenice a autoantigenului.

Numeroasele observaţii clinice, stochastice, histologice şi experimentale, precum şi modelele naturale animale de autoimunitate ne fac să considerăm că apariţia autoimunităţii prin pierderea toleranţei imuni-

Scanned with OKEN Scanner

tare este traductibilă morfoclinic prin poliautoagresiune. Desfăşurarea longitudinală a răspunsului autoagresiv are loc în trei etape:

A. Autorecunoaşterea idiotipurilor şi antigenelor corespondente complexului de histocompatibilitate.

B. Reacţia autoimună.

C. Poliautoagresiunea.

şi este subordonată următoarelor patru condiţii:

■ Baza genetică, cu gene ce codifică specificitate de anticorpi, adică gene structurale pentru porţiunea variabilă a lanţurilor imunoglobulinice respectiv genele V (6). În anumite situaţii anormale aceste gene conduc la formare de clone interzise selfreactive. Astfel, baza genetică centrată pe evenimente mutaţionale somatice în limfocitul stem medular, implicînd gena V, explică caracterul ereditar al autoimunităţii, raritatea autoimunităţii în copilărie şi creşterea prevalenţei şi gravităţii cu vîrsta, asocierea genetică între autoanticorpii diverşi şi multipli, precum şi influenţa complexului major de histocompatibilitate şi a sexului în apariţia bolilor autoimune (6).

■ Acest determinism genetic (aşa-zisa „slăbiciune genetică") condiţionează mutaţii somatice secvenţiale, evenimente întîmplătoare, ce survin cu o anumită rată în timp, de-a lungul vieţii, la nivelul limfocitului stem medular. Limfocitul stem medular, prin metastabilitatea sa, asigură un potenţial de virtualitate sorginte a diferenţierii şi dediferenţierii (1300), iar prin bogăţia de pool enzimatic TdT, probabilitate crescută mutaţională.

■ Autoimunitatea este un proces ce evoluează în timp, prevalenţa de vîrstă oferind curbe stochastice caracterstice (1300, 1306). Complexele imune circulante la diverse grupe de vîrstă arată absenţa lor pînă la 60 de ani, o creştere la 33% la cei de 70—75 ani şi peste 40% la cei după 75 de ani. Există astfel, dependent de vîrstă, o deteriorare imunologică, cu scădere numerică şi funcţională a limfocitelor periferice T, cu creştere a autoanticorpilor şi complexelor imune (1091).

■ Sistemul endocrin sexual influenţează direct sau indirect sistemul imun, constatîndu-se o prevalenţă a bolilor autoimune, legată de sex, iar la rîndul său sistemul imun influenţează receptorii transmiţătorilor hormonali ori nervoşi, defecţiunile de tip autoimun exprimîndu-se prin boala receptorilor.

Suprapunerea modelelor animale pe variata patologie umană ne-a condus, mai departe, la consideraţia că autoimunitatea s-ar desfăşura în timp, începînd din viaţa embrionară, continuînd apoi după naştere prin multiplele ei manifestări, cu un spectru întins de la bolile comune pînă la sindromul Hutchinson-Gilford, fiind condiţionată de secvenţialitatea quasiobligatorie a unor evenimente întîmplătoare, mutaţionale somatice, petrecute la nivelul limfocitelor stem medulare, cu o rată constantă de-a lungul vieţii. Pe de altă parte, mutaţiile somatice se produc la un genom predispus cu slăbiciune genetică corelabilă unui model radioactiv (1306).

Evenimentul fenotipic iniţial îl constituie lipsa limfocitelor medulare θ negative, TdT+, precursoare ale limfocitelor T, cu activitate supresoare asupra splenocitelor B selfreactive (278). În unele situaţii (şoarecele NZB) splenocitele B sînt refractare la semnalul supresor medular,

Scanned with OKEN Scanner

încît rezistența la supresie a lc B splenice, constituie o caracteristică a bolii autoimune (278).

În afara acestor lc supresoare mai există un set de limfocite T citotoxice care au specificitate pentru clona antiself interzisă cauzîndu-i liză. Fiecare clonă aberantă (interzisă, selfreactivă) își are propriul său set de lc T citotoxice ce-i limitează mărimea răspunsului și a cărui lipsă declanșează autoimunitatea (678).

La un timp foarte scurt, apare al doilea eveniment tradus prin anomalii disociative, la rîndul lor traduse prin prevalența activității selfreactive ale limfocitelor T autoreactive, comparativ cu a limfocitelor T nonself reactive. Astfel sușele de șoarece autoimune, în special femelele, se comportă la naștere imun hiperreactiv, cu răspuns exagerat al limfocitelor T la con A și al limfocitelor B la LPS (1024). Acest răspuns scade considerabil prin luna a 5—6-a.

În mod normal, în splină există atît precursori ai lc T-CAR (lc T autoreactive) cît și S-CAR (limfocite supresoare autoreactive) (710). Limfocitele T autoreactive (T-CAR) sînt rezistente la ciclofosfamidă și sînt stimulate de situsuri antigenice de suprafață ale lc B. Aceste celule sînt sensibile la ciclofosfamidă, populează splina în perioada de absență tranzitorie a celulelor supresoare. Animalele autoimune au un exces în populația T-CAR sau un deficit de limfocite T supresoare (709).

Alte anomalii de reglare imună ce preced autoimunitatea clinică sînt:

— creșterea raportului sIgM/sIgD la nivelul limfocitului B;

— maturarea imunității humorale are loc precoce, cu răspuns humoral excesiv față de unele antigene.

Într-o etapă ulterioară, a III-a, se constată o hiperfuncție a lc T_h, care asigură activitatea policlonală a lc B, deci posibilitatea emergenței clonelor de lc secretoare de autoanticorpi.

În etapa a IV-a se asistă la deteriorarea lc T supresoare, care exacerbează și mai mult activitatea policlonală a lc B. Disocierea activității lc T se caracterizează prin diminuarea funcției reglatorii imune cu menținerea celei efectorii.

În perioada a V-a, de înaintare avansată în poliautoagresiune, deteriorarea lc T apare în totalitate, dispărînd atît funcția reglatoare cît și cea efectoare a populației T, cu menținerea unei supraactivități policlonale B.

În perioada a VI-a, survenind ca etapă tardivă atît la om, maimuță, ori șoarece autoimun, se constată supraactivitate policlonală, chiar în prezența unui set normal de limfocite T supresoare (1026).

ROLUL DIVERSELOR SECTOARE ALE LIMPHONULUI ÎN AUTOIMUNITATE

Deoarece pierderea toleranței imunologice față de self are loc la nivelul sistemului imunologic, considerăm că pentru o mai bună înțelegere a fenomenului de inducție a autoimunității, este necesar a clari-

fica locul și rolul diverselor sectoare imune cît și tipuri de limfocite în generarea acestui proces.

I. MĂDUVA OSOASĂ — CENTRALA APARATULUI IMUN

În timp ce activitatea de proliferare și diferențiere a lc T și timocitelor suferă o descreștere dependentă de vîrstă (191), celulele măduvei osoase, mai precis limfocitele stem și primele celule în drum de diferențiere spre linia T și B (prelimfocite T, B) își mențin constantă capacitatea de diferențiere și proliferare, de-a lungul vieții, neascultînd așadar de variabila vîrstei.

1. S-au obținut date asupra comportamentului în culturi ale limfocitului medular în condiții de autoimunitate (107).

S-a constatat că în această situație potențialul imunologic al rezervei medulare este extrem de crescut. Rezerva imunologică a măduvei osoase (107, 1009) s-a estimat prin următorii parametri celulari:

Migrația limfocitară, blastogeneza (dediferențiere), transformarea plasmocitică, peri-emperipolesis, contactul prin punți celulare cu alte celule.

În autoimunitate are loc inițial o importantă migrație de limfocite medulare, cu conglomerate de limfocite, celule de trecere, plasmoblaste și plasmocite, aidoma situației întîlnite in vivo (1300).

Ulterior, limfocitele se răresc fie pentru a fi înlocuite în mare parte de plasmocite, care arată peri și emperipolesis, fie pentru a se dediferența în fibrocit.

Procesele de peri-emperipolesis, de transformare blastică și plasmocitară, cît și de punți intercelulare sînt criterii ale rezervei imunogene, sînt prezente în autoimunitate și lipsesc în situații cu defect imunologic (107).

S-au înregistrat permanent, la nivelul măduvei osoase imagini caracteristice, constînd din modificări primare (1300, 1302). S-a constatat că aceste aspecte patologice evoluează în trei etape succesive (1300, 1302).

Într-un prim stadiu, hiperplazic, se constată abundența reticulară limfoplasmocitară, cu augmentarea rezervei eozinofilice și cu tulburări de maturație în seriile eritro-mielocitară, cu șunt macro-eritroblastic. În stadiul II se asistă la inversarea raportului medular G/L (granulocite/limfocite), cu creșterea rezervei imunologice, cu creșterea inhibiției de contact în sensul prevalenței procesului de dediferențiere față de cel de diferențiere. În stadiul al III-lea, intensitatea procesului de dediferențiere dă imaginea monotonă a formelor limfocitoide simplificate, la care se asociază fibroza medulară (1000, 1002).

Modificările „primare“ la nivelul măduvei osoase din faza I-a și I—II-a, pot fi superpozabile modificărilor medulare, constatate în tiroidita experimentală prin crio-izo-imunizare, la iepure (1189, 1300, 1302), iar cele din faza a doua și a treia, transformărilor ivite în stadiul final al hiperimunizării heterologe (937).

Așadar, am constatat atît la bolnavii studiați cît și în experimentul pe iepure (tiroidita experimentală prin crio-izo-imunizare), un sindrom

Scanned with OKEN Scanner

limfoproliferativ, pe care l-am denumit anterior (1308), „reticuloză limfoplasmocitară", evoluînd în etape succesive, cu modificări caracteristice tristadiale la nivelul măduvei osoase (1300, 1302).

Am constatat de asemenea, în toate cele trei faze ale reticulozei limfoplasmocitare, substrat morfologic al autoimunității, tulburări de maturație ale seriei eritroide, cu șunt macroblastic, sugerînd în autoimunitate perturbații metabolice ale vitaminei B_{12}. Implicarea vitaminei B_{12} în autoimunitate se traduce și prin concentrații crescute de transcobalamină II în faza activă a bolii, constituind prin aceasta un indiciu mai important al evoluției clinice (734) decît nivelul C′, ANA, ori nADN (401).

2. Administrarea de adjuvanți mărește gradul de leucemogeneză a virusului Rauscher, în inducerea eritroleucemiei. S-a stimulat șoarecele NZB cu adjuvanți și a rezultat o incidență crescută a autoimunității generalizate (poliautoagresiune). S-a atribuit acest fenomen unei populații de celule stem, aflate în ciclul celular activ (S) (1129).

Studiile cu radiohimere au arătat că formarea de colonii splenice endogene crescute, potențialul înalt de autoimunitate și înalta susceptibilitate la leucemogeneza virală Rauscher sînt legate de pool-ul de limfocite stem medulare. Mai mult, prezența unui compartiment mare de celule stem și celular activ constituie factorul esențial al susceptibilității pentru bolile autoimune și leucemia indusă prin virus.

Marea majoritate a limfocitelor posesoare de transferază dezoxinucleotidil terminală (TdT), prim marker de diferențiere al limfocitelor stem medulare spre progenitori T (489), se află în faza S. Localizarea nucleului în limfocitul TdT+ fixează celula din punct de vedere al diferențierii, mai aproape de limfocitul stem decît de timocit. Transferazele terminale dezoxinucleotidil cît și polimerazele alfa și beta ADN, dependente ADN, sînt prezente atît în timus cît și la nivelul măduvei. Din cauza sintezei ADN rapide, în timpul diferențierii celulelor limfoide imature, atît la nivelul MO cît și al timusului apar concentrații anormale de dezoxinucleotide ce pot constitui un mecanism important fiziopatologic pentru producerea imundeficiențelor severe. Sinteza ADN în precursorii limfocitelor B și T, prin transferaza terminală, este nereplicativă. Sinteza nereplicativă ADN în aceste limfocite cu concentrații anormale de dezoxinucleotide este susceptibilă perturbațiilor, putînd deveni un mecanism important în producerea de mutații somatice, la nivelul precursorilor limfocitelor T, ori al limfocitelor stem medulare.

Aceste mutații somatice se pot exprima fenotipic prin secvențe variabile anormale la nivelul imunoglobulinelor și a echivalentelor lor în limfocitele T.

Faptul că transferaza terminală dezoxinucleotidil și polimeraza ADN sînt restrînse numai celulelor limfoide imature ale MO și timusului, ADN la acest nivel asigură pe de o parte metastabilitatea limfocitului stem, dar în același timp și probabilitatea crescută anomaliilor limfopoezei, printre care cea mai importantă este mutația somatică secvențială, cu consecința sa imediată, inducerea autoimunității generalizate și a poliautogresiunii.

Putem afirma că prezența unui pool de limfocite stem medulare, dotate genetic cu ciclu activ celular, ar asigura un înalt grad de metastabilitate limfocitului stem medular, un semnificativ potențial de mutații

Scanned with OKEN Scanner

somatice, favorizînd prin aceasta pierderea toleranței imunitare față de self la nivelul diverselor subpopulații limfocitare și în primul rînd la nivelul limfocitului T și al timocitului.

3. Măduva osoasă controlează toleranța-intoleranța față de self prin existența la nivelul ei atît a pool-ului de lc stem, cît și a precursorilor limfocitelor T și B, a setului de limfocite precursori ai macrofagelor, dar mai ales a pool-ului de limfocite cu talie mijlocie ce acționează supresor, în absența lc T, direct asupra lc B pe care le inactivează față de antigenele selfului, realizînd abortare clonală celulară (self-reactivă. Aceste limfocite supresoare previn, la nivelul măduvei osoase, diferențierea clonele selfului, realizînd abortare clonală celulară self-reactivă. Aceste limfocite medulare sînt neaderente, radiosensibile, θ negative și suprimă răspunsul în imunoglobuline M al limfocitelor B față de self. Sub influența timosinei, aceste limfocite pot căpăta pe membrana lor antigen θ, semnificînd că ele constituie un set din marele pool de limfocite medulare precursoare T.

Rolul acestor lc supresoare, care împiedică maturarea precursorilor lc B antiself a fost analogat prezenței populației ectopice splenice de lc supresoare ale șoarecelui „nude", ce împiedică maturarea lc T_k antiself.

4. Măduva osoasă joacă un rol deosebit de important în declanșarea și întreținerea autoimunității, prin eliberarea unui set de limfocite NK, ca răspuns unor infecții virale. Aceste limfocite NK, în asemenea ocazii sînt dotate cu o agresivitate deosebită, fără specificitate de organ țintă, incluzînd adesea în atacul lor Selful.

5. Deteriorarea pool-ului de lc T supresoare β prezent în MO în mod normal, duce la deleția clonală a precursorilor lc T_k (470) antiself.

6. S-a constatat prezența la anumite sușe de șoareci, în speță la cei ce dezvoltă spontan autoimunitatea (NZB, B/W.Fl), în special în fazele embrionară și a primelor săptămîni postnatum (411), o activitate 20 alfa SDH crescută, atît la nivelul limfocitelor medulare cît și hepatice embrionare. Această activitate se exprimă fenotipic, prin enzima 20 alfa hidroxisteroid dehidrogenaza, marker enzimatic asociat funcției T, care reduce progesteronul în 20 alfa dehidroprogesteron, cu acțiune imunosupresivă.

Activitatea enzimatică a 20 SDH la nivelul limfocitelor medulare la femelele B/+.Fl este egală la naștere cu a masculilor și scade la 50% începînd din luna a 6-a, în raport cu valoarea sexului opus.

Suprimarea activității medulare în 20 alfa SDH este corelată reducerii numerice a prelimfocitelor T medulare. Implantele de testosteron prelungesc viața femelelor B/W și a masculilor castrați B/W, iar orchidectomia determină o scădere a activității 20 alfa SDH la nivelul măduvei.

7. Macrofagele derivate din măduva osoasă contribuie la hipercelularitatea mesangială după depunerea complexelor imune, într-o măsură mult mai mare decît celulele mesangiale. Fagocitoza imunocomplexelor localizate în mesangiul glomerular este realizată în special de macrofage derivate medular (1232).

8. Prin inocularea celulelor medulare ale șoarecelui NZB într-un recipient histocompatibil (șoarece iradiat) s-a realizat transplantarea formării de anticorpi antinucleari și test Coombs pozitiv.

Scanned with OKEN Scanner

Conceptul etiologiei bolii autoimune bazat pe proprietăți înnăscute ale celulei stem medulare hemopoetice și a progenilor ei diferențiați limfocitic, cît și independența de mediul intern al gazdei, a fost dovedit prin experimentul Morton-Siegal (1979), în care suprimarea formării de autoanticorpi antinucleari (ANA), colonii endogene splenice și răspuns față de eritrocitul de oaie au fost realizate prin iradierea letală a șoarecelui NZ și menținute după reconstituire cu grefă de măduvă a șoarecelui neimun DBA/z și BALB/c.

II. ORGANE IMUNOLOGICE CENTRALE: TIMUS

Inducerea autoimunității prin mecanism timic poate surveni în mai multe moduri:

1. Modelul de autosensibilizare cu producere de autoanticorpi realizat prin asocierea de celule medulare normale șoarece C57BL/6, ARN timic xenogenic și antigene singenice C57 BL/6 atestă rolul ARN timic xenogen în elaborarea autoimunității (904).

2. Modelul natural de autoimunitate antitimică cu activare policlonală a lc B (280) este conferit de șoarecele C^{b}_{57}BL/6 în condiție homozigotă pentru gena me (me/me). Acesta exprimă anomalii fenotipice și funcționale extrem de precoce (prima săptămînă de viață), constînd din reducerea densității s IgM pe membrana limfocitului B și creșterea s IgD, exuberanță plasmocitară cu anticorpi antitimocite, tablou corespunzător activării limfocitare B de tip policlonal, cu afectare a lc T.

3. Deficiența în timozină poate contribui ca mecanism determinant în producerea autoimunității și a proceselor limfoproliferative. Astfel, șoarecele „nude" (congenital atimic) prezintă condiții autoimune spontane și titru înalt seric anti ADN. Prin injectare de timozină ori grefă de timus, tabloul clinic și serologic se normalizează. De asemenea inocularea timozinei poate anula întreaga patologie autoimună și neoplazică la șoarecele negru NZ.

Nivelul factorului timic, evaluat prin acțiunea limfocitelor θ+ (rozetare E etc.) este scăzut atît la șoarecele Swiss, producător de autoanticorpi antinucleari, cît și la liniile Swann, NZB, cu manifestări autoimune, spre deosebire de linia Swiss, neproducătoare de autoanticorpi. Anomalia factorului timic a fost corelată deficienței imunității mediate celular. S-a constatat o corelare a scăderii răspunsului la PHA a limfocitelor T, legată de vîrstă, la șoarecele normal și instalată precoce la șoarecele Swann, autoimun. S-a stabilit secvența evenimentelor endocrin-imune: scăderea timozinei serice → scăderea răspunsului PHA a lc T → elaborarea anticorpilor antinucleari (280).

4. S-a constatat că în evoluția condiției autoimune, evenimente ale imunității humorale (anticorpi) pot accentua tulburările deja preexistente ale sectorului celular imun. Anticorpi humorali ce se leagă de antigene ale nonselfului (microbi, tumori) pot bloca activitatea lc T, iar în alte situații sînt elaborați *autoanticorpi antilimfocitari T*.

Scanned with OKEN Scanner

Agresiunea autoimună față de pool-ul limfocitar imunocompetent poate constitui faza terminală a bolii, în care imunitatea este atît de perturbată încît supravegherea și recunoașterea nonselfului sînt total deteriorate, asistîndu-se în schimb la inducerea de răspuns agresiv față de celulele T și B.

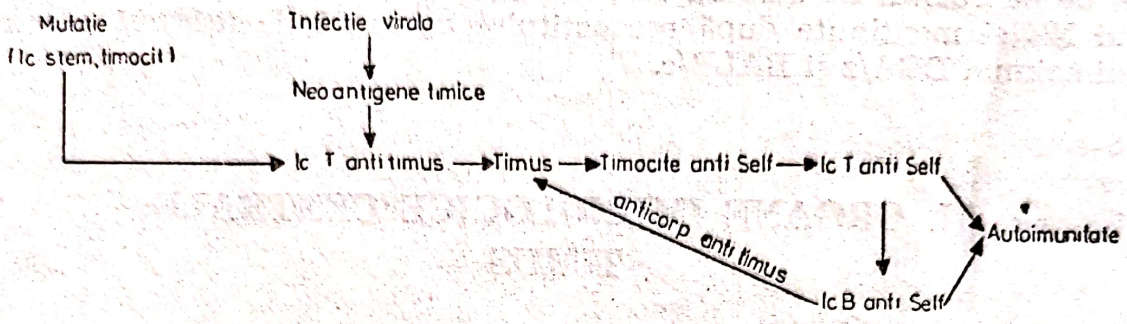


Fig. 26

5. Modelul animal natural și experimental, cît și studiul condițiilor de autoimunitate generalizate (poliautoagresiune) au condus la conceptul inducerii autoimunității generalizate posibile uneori prin limfocite T antitimus. S-a pornit de la observația că ruperea toleranței față de self implică inducerea de lc B antiself. Însă, inducerea lc B antiself necesită lc T antiself. Lc T antiself pot fi obținute din precursori timici (celule timice) antiself, iar obținerea timocitului (celulei timice) antiself poate avea loc prin următoarele modalități:

a) Infecția virală timică poate induce modificări structurale ale timocitului precursor limfocit T, inițiindu-i calitatea anti-timus, deci: limfocit T anti-timocit (148).

b) Mutația somatică la nivelul limfocitului stem medular, ori a precursorului T (timocit), cu inducerea calității de a elabora clon de limfocite anti-timus. Acest limfocit T antitimocit duce la modificări structurale ale timocitului, investindu-l cu proprietăți neoantigenice. În continuare, are loc selfperpetuarea unui clon de timocite cu proprietăți antiself. Limfocitul T anti-timocit antiself induce în continuare timocite și limfocite T progene dirijate antiself, precum și limfocite B antiself (148, 149). În prezența limfocitului B antiself are loc ruperea toleranței imunitare față de self. Limfocitele T antiself cresc în ritm susținut, ca urmare a clonului de limfocite T anti-timocit, care a constituit primum movens al procesului patologic (fig. 26).

În unele situații, un virus (Vi) s-a fixat pe un anumit antigen normal de pe celula timică (antigen ty). Limfocitele T specifice anti-Vi interacționează cu particula virală de pe antigenul ty și transformă celula timică în timocit anti-timus. Progenii acestui timocit anti-timus (rezultat al interacțiunii limfocit anti-Vi-virusul Vi lipit antigenului ty de pe timocit), respectiv limfocite T anti ty (timus), măresc necontenit clonele de lc T antitimice. Aceste lc T antitimice reacționează imunologic cu timocitele, denaturîndu-le și inducîndu-le proprietatea antiself, ce se transmite și progenilor lor (lc T anti S). Astfel, din momentul inducerii lc T cu specificitate antitimică, rata cu care se dezvoltă boala autoimună e proporțională cu rata generării celulelor timice (timocite) antiself.

La şoarecele cu autoimunitate spontană, semnul major al autoimunităţii generalizate îl constituie titrul înalt al anticorpilor antitimocit. Astfel, şoarecele NZB, unul din modelele naturale de autoimunitate, dezvoltă boală letală cu autoanticorpi multipli (antieritrocitari, antinucleari, anti-ADN, anti-ARN, anti-timus). Anticorpii anti-timus apar foarte precoce şi sînt prezenţi în procent de 100%.

O altă situaţie ar fi aceea în care un anticorp faţă de antigen străin (ex. virus) să crossreacţioneze cu antigene timice, inducînd celulele timice cu specificitate antitimică. Limfocitele T progene, cu specificitate antitimus induc anormal şi alte celule timice cu proprietate antitimus, consecutiv antiself generalizat, realizîndu-se pe de o parte o creştere spectaculoasă a numărului de lc T specifice antitimus, cu eliminare treptată a antigenului de suprafaţă 0 şi deteriorare a sectorului T, iar pe de altă parte cu iniţiere de timocite anti S, respectiv diferenţiere în lc T anti S, ducînd la autoimunitatea generalizată.

Pentru dezvoltarea autoimunităţii generalizate e necesar ca celulele T antitimus să fie prezente înainte ca funcţia timusului de a genera noi celule timice anti S să fie deteriorată de îmbătrînire.

Procesul îmbătrînirii necesită astfel autoimunitatea, încît se poate spune că nu îmbătrînirea se întovărăşeşte de condiţii autoimune, ci situaţiile autoimune conduc la îmbătrînire.

Evoluţia autoimunităţii declanşată timic s-ar caracteriza tristadial:

a) Fază precoce, cu titru înalt de autoanticorpi anti-timus.

b) Fază intermediară caracterizată prin:

— hiperrăspuns humoral, datorat limfocitelor B activate de limfocite T_2 (T_h, $T\mu$) şi derepresate prin afectarea lotului de limfocite T;

— răspuns diminuat imunitar mediat celular în urma deteriorării sectorului T_1 (T_s, $T\gamma$).

c) Fază finală cu neräspuns imun atît din partea limfocitului T cît şi a limfocitului B.

6. Celulele timice selectează precursorii limfocitelor T pe baza receptorilor exprimaţi pe membrana acestora. Funcţie de cum sînt grupate cele trei caracteristici: receptor CMH, fenotip Ly, funcţie celulară, rezultă diverse subseturi limfocitare T : 1) anti-Ia; Ly 1; T_h; 2) anti-H_2K; Ly 2, 3; T_k etc.

Limfocitele T self-reactive cît şi cele nonself-reactive sînt generate întîmplător şi selecţionate cu ocazia întîlnirii lor cu celulele epiteliale timice.

Autoimunitatea poate fi iniţiată de limfocitul T pe a cărui membrană sînt exprimaţi receptori atît anti-CMH cît şi faţă de antigene self.

Precursorii limfocitelor T antiself CMH anti-Ia, Ly 1, T_h, sau H_2K, Ly 2.3, T_k se contactează prin receptori anti-CMH cu celulele corticale ce exprimă Ia ori H_2K şi rezultă o amplificare clonală a cărei amploare este funcţie de frecvenţa interacţiunilor corecte. Celulele epiteliale Ia sînt mult mai frecvente decît cele H_2. Întîlnirea limfocitelor T, la periferie cu determinantele antigenice CMH corespunzătoare, de pe celulele ţintă, este aleatorie. Ea are loc cu antigene faţă de care limfocitele T au recep-

Scanned with OKEN Scanner

tori specifici. Un asemenea antigen poate fi viral. Funcţia efectorie citotoxică are loc după împlinirea concordanţei ambilor receptori (CMH, antigen viral), iniţiîndu-se astfel autoimunitatea prin infecţie virală.

Recunoaşterea ambilor receptori pe celula epitelială timică (Ia, H_2K) de către limfocitul T, duce la inactivare intratimică, prevenindu-se reacţia antiself. Deoarece măduva timică conţine celule ce exprimă toate antigenele CMH self subliniază rolul acestui departament timic în inactivarea celulelor limfoide timice (timocite). O deficienţă anatomică a măduvei timice ar putea ocaziona autoimunitatea.

Un exemplu de boală autoimună în care rolul major îl deţine timusul îl constituie osteopetroza (854).

III. ORGANE IMUNOLOGICE PERIFERICE. SPLINA, GANGLIONII

1. Studii efectuate pe şoarecele NZB.Dh/+ (ereditar asplenic) arată că autoimunitatea se dezvoltă în legătură cu pierderea prematură a celulelor supresoare şi cu manifestări limfomatoase mult mai discrete în absenţa anticorpilor anti-timus (433).

Aceste date recente ar părea că schimbă optica cu care a fost considerată atît iniţierea cît şi dezvoltarea autoimunităţii, în sensul că anumite trăsături ale imunologiei şoarecelui NZB (anticorpi antitimus, limfoame) nu ar mai fi legate direct de boala autoimună.

Bineînţeles că acest nou model animal (NZB Dh/+) nu constituie decît una din căile de acces la „iceberg"-ul autoimunităţii şi anume, modelul în care este exclusă splina şi care propulsează ca prim actor pe scena poliautoagresiunii limfocitul B activat policlonal.

Astfel, se demonstrase deja la şoarecele NZB existenţa a două subpopulaţii de lc B splenice (1049). Una din aceste subpopulaţii se caracterizează prin hipersecreţie IgM spontană marcată, cu creşterea anormală a populaţiei de receptori imunoglobulinici de suprafaţă D, indicînd prin această discrepanţă (cIgM ↑ s IgM ↓ s IgD ↑) un defect de maturaţie a lc B. Acest defect este o perturbare primară a lc B, întrucît aceste lc B, injectate în recipient singenic, continuă a fabrica autoanticorpi antieritrocitari. Setul anormal de lc B hipersecretor de IgM, exprimă pe de o parte o activare policlonală, iar pe de altă parte îşi motivează hipersecreţia imunoglobulinică printr-un trepied genetic:

a) Număr crescut de lc B ce secretă IgM (caracter genetic dominant).

b) Cantitate mare de IgM secretată pe un singur limfocit B.

c) Feedback defectuos al reglării cantitative a IgM (caracter genetic recesiv).

Defectul acestui set de lc B se exprimă de la naştere şi nu este condiţionat de sectorul T.

Simptomatologia autoimună „parţială" conferită de modelul animal NZB Dh/+ se corelează observaţiei (278) că lc medulare imunosupresoare

Scanned with OKEN Scanner

cu acțiune antiautoagresivă sînt elaborate normal de MO la șoarecele negru NZ, fiind anulate însă de splina acestui animal.

Ori, această anulare nu mai are loc în cazul șoarecelui NZB asplenic ereditar (NZB Dh/+) sugerînd că toate nivelele imunologice își aduc contribuția lor în poliautoagresiune. Raționamentele pot continua: faptul că îndepărtarea splinei lipsește simptomatologia autoimună de predispoziția la limfomatoză cît și de precocitatea elaborării lc T antitimice, vine în sprijinul ipotezei emise de noi că modalitatea trecerii de la autoimunitate spre neoplazie rezidă în aspecte cantitative ale reacției HvG-GvH. Absența splinei privează gazda de cel mai important bastion în reacția HvG și se corelează cu efectele terapeutice bune ale splenectomiei în unele limfomatoze.

Acest model animal (NZB Dh/+) subliniază însă alte 8 caracteristici de bază ale autoimunității:

a) Toate anomaliile imunologice prezente la șoarecele NZB (titruri înalte de particule virale xenotropice, hiperproducția învelișului glicoproteic viral „gp", hipersecreția de IgM de către lc B, deteriorarea funcțională a macrofagelor și timusului, autoimunitatea generalizată, susceptibilitate la limfoame, anomalii cromosomice) sînt asociate unor sisteme genetice segregante *independent* (799).

b) Aceste anomalii nu sînt lincate genetic, deci unele din ele pot lipsi, iar altele pot fi prezente, legate de funcționabilitatea diverselor nivele imunologice (MO, timus, apendice, splină, ganglioni) explicînd nuanțata și nesfîrșita gamă de manifestări ale poliautoagresiunii.

c) Datele experimentale implică anomalii funcționale în lc stem (1358), sprijinind teoria inițierii autoimunității generalizate prin procese mutaționale secvențiale la acest nivel, cu rată constantă de-a lungul vieții (1300).

d) Modelul NZB Dh/+ demonstrează că predispoziția la limfomatoză cît și precocitatea clonelor antitimus sînt corelate în cadrul autoimunității de lc medulare supresoare (limfocite a căror funcționalitate este anulată de splina șoarecelui NZB).

e) Multe stări fiziopatologice umane sînt asociate prezenței ori absenței unui număr disproporțional de lc T supresoare. Creșterea activității supresoare merge mînă în mînă cu diminuarea producției de anticorpi și invers. Astfel în autoimunitate se asistă frecvent la deteriorarea setului de lc T supresoare (normal 30% din populația lc T periferice), cu activitate policlonală a lc B, cum se întîlnește dealtfel la șoarecele NZB, în LES și poliartrita reumatoidă.

f) Defecțiunea sectorului limfocitar B, întîlnită la șoarecele NZB, tradusă prin creșterea raportului sIgM/sIgD, anomalie imună determinată de activarea policlonală B (240).

g) Diminuarea activității limfocitului T_h este un factor de bază al autoimunității și care merge în paralel cu înaintarea în vîrstă.

h) Determinanți antigenici, prezenți în rinichi și cord, induc in vitro populațiilor de splenocite ale șoarecilor B/W.fl răspuns imun mediat celular. Răspunsul imun este inițiat de celule θ negative, mai precis de limfocitele nule. Celulele stimulante, din organele țintă, convertesc limfocitele nule θ negative în celule θ pozitive (1161).

Scanned with OKEN Scanner

Concluzii

Concluziile pe care le putem trage pînă în prezent din multitudinea datelor clinice, genetice, experimentale, histoimunologice, sînt:

1) Reactivitatea imunologică este controlată de subpopulații de limfocite specializate, care fie amplifică, fie suprimă activitatea celulelor efectorii.

2) Autoimunitatea este un sector al marelui capitol al imunității generale, traducînd reactivitatea sistemului imun față de self. Ea apare cînd aceste controale imunoregulatorii sînt perturbate.

3) Autoimunitatea implică tulburări ce pot interesa unul ori amîndoi termenii conflictului patologic: autoantigenul și sistemul imunocompetent.

4) Instalarea autoimunității rezultă cel mai frecvent din pierderea toleranței imunitare și mai rar din modificări de structură antigenică.

5) În cazul pierderii toleranței imunitare există un determinism genetic, cu slăbiciune genetică ce ocazionează mutații somatice secvențiale la nivelul limfocitelor stem medulare, inițiatoare de precursori și limfocite T cu activitate antiself.

6) Generarea perturbării factorilor reglatori imunitari, de obicei, are determinism genetic (mutații somatice în lc stem). Alteori, această bază genetică este combinată cu factori externi. Acești factori pot determina activarea policlonală a lc B și induc autoimunitate timică.

7) Modelul animal natural de autoimunitate are la bază un control imunologic dezordonat în ceea ce privește factorii reglatori ai răspunsului imun, implicînd celulele helper, supresoare și efectoare.

Atît în modelul NZB cît și me/me funcția supresoare față de lc antiself, este deprimată, rezultînd activare policlonală a lc B cît și mecanism feedback anormal al lc T reglatoare Ly 123.

8) Patologia legată de lc medulare supresoare poate fi centrală (mutație → deleție clonală) ori periferică. În cazul șoarecelui NZB, deși lc supresoare există ele nu pot regla splenocitele B (278).

9) Autoimunitatea poate rezulta din inițierea unei populații medulare de limfocite NK declanșate de infecții virale. Generarea acestor limfocite NK autoagresive deși servește în parte limitării extinderii infecției virale, poate declanșa autoimunitatea datorită gradului de înaltă citotoxicitate cu potențial virtual agresiv față de orice sector celular (1377) (inclusiv selful).

10) În situația perturbării toleranței imunitare, autoimunitatea generalizată sau poliautoagresiunea poate fi indusă, după ce în prealabil au avut loc modificări ale timocitelor, condiționînd apariția limfocitelor T antitimus. Această situație, de declanșare a bolii poliautoagresive prin factorii de mediu (virus, droguri, paraziți etc.), condiționează clone de lc T antitimus și operează la vîrste tinere (LES, PR), spre deosebire de majoritatea situațiilor poliautoagresive, care ascultă de o creștere a bolii legată de vîrstă, prin acumularea efectelor mutaționale somatice ce survin cu o rată, în timp. De obicei, această modalitate de inducere a AI prin lc T antitimus este precedată de activarea policlonală a lc B.

Scanned with OKEN Scanner

11) Toleranța imună, în situații rare, poate fi zdruncinată prin mecanisme ce implică apariția de neoantigene ori dezvelire de autoantigene sechestrate.

12) Limfocitul menține imunhomeostazia și tolerează selful. Astfel, e de presupus că dezordinea autoimună să fie subordonată patologiei limfocitului.

13) Populația de limfocite implicate în self-recunoaștere sînt lc T A—CFR ce au ca marker capacitatea de a rozeta cu eritrocite autologe.

14) Toate compartimentele limfocitare strînse ca activitate în jurul sistemului complement, își au partea lor de acțiune în autoimunitate, cu deficiențe ori supraactivități, de tip disociativ, variabile cu boala și cu diversele sale etape evolutive.

15) Defecțiunea genetică timică constă din limitarea sectorului de celule epiteliale timice cu determinanți antigenici H_2—K care duce la slăbirea sectorului T supresor, respectiv la autoimunitate. Defectul progresează cu vîrsta, iar alteori se accentuează prin slăbirea setului de limfocite T Ly 1, Ia— ca urmare a condiției de hiperimunizare prin infecții cronice.

16) Nu se poate atribui nici compartimentului T rolul conducător al patologiei autoimune. Se poate spune doar că afectarea lui succede timusului și precede ori e concomitentă cu a compartimentului B, iar în ultimă etapă este implicat și sistemul complement.

17) Sudiile genetice familiare și pe populații, cît și modelul animal natural ori experimental sugerează o intimă legătură între patologia autoimunității și complexul genetic de histocompatibilitate majoră.

18) Centrala sistemului imuno-limfoid este măduva osoasă și este de așteptat ca la acest nivel să aibă loc inițierea procesului autoimun. În acest organ imunologic central și periferic se oglindesc modificările limfoplasmocitare ale procesului de poliautoagresiune implicat la nivelul țesuturilor țintă. Deținînd subpopulațiile supresoare (pe linie T și B) față de reacții antiself, cît și setul de limfocite NK, autoimunitatea poate fi inițiată fie prin deprimarea populațiilor supresoare, fie prin exaltarea limfocitară NK.

Un rol de o deosebită importanță în autoimunitate îl constituie poolurile de limfocite stem și de limfocite TDT+ susceptibile mutațiilor somatice secvențiale.

19) Pe fundalul modificărilor primare limfoproliferative medulare, desfășurarea clinică și perturbațiile imunohumorale se exprimă prin asocieri „pozitive" de condiții autoimune, poliautoagresive, centrate constelativ pe anumite organe ori țesuturi, grupîndu-se astfel în totalitate în sindroame de poliautoagresiune.

20) Apariția și evoluția autoimunității sînt supuse unor variabile endogene și exogene. Din prima categorie fac parte vîrsta și hormonii sexuali.

21) Perturbarea autoimună a reglării imunologice a rețelei de transmițători endocrini și neuronali se exprimă prin constelația poliautoagresivă a bolii de receptor.

Scanned with OKEN Scanner

BAZELE GENETICE ALE AUTOIMUNITĂȚII

Magnitudinea volumului de cercetări imunologice ne permite să descifrăm în momentul de față cadrul care prezidează instalarea autoimunității generalizate cît și manifestările ei poliautoagresive la nivelul sistemelor și organelor.

Dar nu numai atît: cunoașterea bazelor morfologice și moleculare ale imunității, ne conduce pe de o parte la clarificarea mecanismului de declanșare al pierderii toleranței față de self, iar pe de altă parte prin analogie, la obținerea instrumentelor ce ne-ar permite să cunoaștem evenimentele ce se petrec la nivel genetic molecular.

De la început, trebuie subliniată relativa penurie a dispozitivului de celule epiteliale timice cu determinanți antigenici H_2—K în contrast cu abundența celulară cu antigenicitate IA, ceea ce are ca prim corolar o preponderență în selecționarea, instruirea și proliferarea pool-ului de lc T_h și drept corolar secund prevalența activității helper față de cea supresoare.

Este de conceput că succesiunea de generații încredințează ființei vii, în particular omului, posibilități crescute în vederea apărării față de non self, traduse prin populații de imunocite capabile reactivității de acest tip. În același timp însă, furnizarea unui dispozitiv relativ limitat de celule epiteliale timice cu determinanți HLA (H_2—K) implică o primă slăbiciune mare genetică în ceea ce privește subseturile de lc T supresoare. Acestei defecțiuni filogenetice i se alătură o a doua particularitate genetică și anume sinteza nereplicativă ADN la nivelul lc stem medular și a primei trepte de diferențiere spre lc T, dependentă de enzima TdT și cu furnizarea unui exces în pool-ul de dezoxiribonucleotide, care conferă acestor seturi de limfocite susceptibilitatea mutațională.

Acestor două caracteristici li se adaugă înaltul grad de metastabilitate a limfocitului stem, furnizată de dotarea genetică cu ciclu activ celular, cu oscilațiile sale de diferențiere și dediferențiere, ce-l conduc într-o multitudine de stări virtuale, dar avînd și posibilitatea unei fixări entropice, prin apariția mutațiilor somatice secvențiale.

Întrucît instruirea la nivelul timusului, a timocitelor, de către celulele epiteliale timice, în vederea obținerii imunocompetenței, este un fenomen aleator, dar în același timp cunoscut, fiind faptul, că aceste evenimente timice prezidează pe cele periferice imune cu toate consecințele lor, rezultă că se pot folosi pentru descifrarea etiologică a evenimentelor aleatorii din populație, metode extrase din matematica probabilistică.

Un fapt extrem de interesant, care întărește acest punct de vedere, completîndu-l însă cu aspecte pe care autoimunitatea le capătă de la factorii exogeni, este recunoașterea rolului imens pe care-l are factorul solubil T (FST) (pag. 51) elaborat de lc TLy 1+Ia — activat și care conferă timocitelor o întărire a exprimării antigenelor K—D. Așadar, deși filogenetic sectorul supresiv este deficitar, organismul încearcă o reparare a acestui fenomen prin ajutor de la periferie, de tip T—T, prin subsetul de lc TLy 1+Ia — al hipersensibilității întîrziate; ca și cînd prin acest mecanism s-ar suplini deficiența filogenetică timică, tradusă prin penurie de celule epiteliale cu determinanți antigenici H_2—K.

Ca un corolar, orice situație care ar duce la o slăbire a sectorului Ly 1+Ia — poate fi considerată indirect inductoare de autoimunitate. Asemenea situație de slăbire a sectorului T poate surveni cînd există suprasolicitări, ca de ex. în hiperimunizări ori infecții cronice.

Astfel, autoimunitatea își are un fundament în defecțiunea filogenetică a ființei vii, defecțiune ce constă în slăbirea sectorului de celule epiteliale timice cu determinanți antigenici H_2 K și, care duce la o limitare a sectorului T supresor; defectul progresează cu vîrsta, putînd cuprinde subpopulații ce se suprapun adesea întregii specii, în special cînd e vorba de unele aspecte autoimune ale îmbătrînirii.

Pe acest fundal, mecanismul declanșator este realizat cu multă probabilitate de mutații somatice secvențiale a căror apariție este favorizată pe de o parte de metastabilitatea lc stem medular dotat genetic cu ciclu activ celular, iar pe de altă parte de dispozitivul bogat în dezoxiribonucleotide, furnizat de sinteza nereplicativă ADN, grație enzimei TdT de la nivelul lc stem și a primelor trepte de diferențiere pe linia T.

Organismul încearcă să mențină o vreme imunhomeostazia, grație livrării factorului solubil T de către lc TLy 1+Ia—. Dar și acest sector cade destul de timpuriu pradă atacurilor devastatoare din partea factorilor hiperimunizanți, care-l secătuiesc, la normal odată cu înaintarea anilor, iar în cazuri patologice prin infecții cronice, virusuri, ori alte cauze ce suprasolicită acest sector.

Boala autoimună implică tulburări ce interesează cei doi termeni ai conflictului patologic: autoantigenul și sistemul imunologic competent. Determinismul genetic al selfului este cunoscut pentru eritro-leuco-trombocite, haptoglobuline, transferine, colinesteraza serică și antigene tisulare de histocompatibilitate (387).

Studii făcute pe loturi mari de bolnavi cu afecțiuni autoimune (313, 387, 1300, 1302) constată:

1. Variația cantitativă continuă a stării patologice, de la stări subclinice la cele grave, exprimîndu-se pe o curbă gaussiană (1300, 1303).
2. Asocieri de mai multe boli autoimune la un bolnav (1300, 1303).
3. Forme de trecere dintr-o boală autoimună în alta (1300).
4. Anomalii humorale traduse prin autoanticorpi multipli (1300, 1303).
5. Modificări primare ale măduvei osoase ce evoluează în trei etape succesive (1300, 1302). Modificările medulare din faza I și II a autoimunității pot fi superpozabile celor constatate în tiroidita experimentală prin crio-izo-imunizare la iepure (1192, 1300, 1302), iar cele din faza III, transformărilor din stadiul final al hiperimunizărilor heterologe (937). Cariotipul limfocitelor medulare în autoimunitate relevă adesea endopoliploidie, aneusomii, rupturi cromosomiale.
6. Asocierea afecțiunilor limfoproliferative cu boli autoimune (271, 1300).
7. Modalități familiale caracterizate prin:

a) Prezența la congeneri a bolii ori a modificărilor biologice caracteristice probandului (1300, 1304); boli ori anomalii humorale diferite de ale probandului, dar aparținînd altor boli autoimune (1300); creșterea riscului în funcție de gradul de rudenie (1300, 1304, 1306, 1363) și de gravitatea formei de boală a probandului (387, 1300), cît și relația invers proporțională cu vîrsta probandului (387, 1300).

Scanned with OKEN Scanner

b) Studii pe gemeni ce arată concordanţă crescută la monozigoţi faţă de dizigoţi.

c) Asocierea de condiţii autoimune cu aberaţii cromozomiale (372).

8. Pentru fiecare boală autoimună s-a discutat determinismul monogenetic ori poligenetic (314, 783, 1363).

Aceste date sugerează că în poliautoagresiune are loc o perturbare morfofuncţională a sistemului imunitar, cu realizarea restrîngerii ariei de toleranţă imunologică prin determinism poligenic (314, 783, 1363).

Se pare că iniţierea bolii are loc prin evenimente mutaţionale în celulele somatice (387), respectiv limfocitele stem medulare, în diversele stadii ontogenetice. Mutaţiile somatice incriminate în apariţia bolii poliautoagresive pot fi induse de factori de mediu, dar cel mai des, apar spontan la indivizi cu predispoziţie genetică, transmisibilă ereditar („alelă autoimună"). Asemenea predispoziţie genetică a fost demonstrată şi pe modele animale cu producere de celule imunologice competente reactive, faţă de antigenele proprii.

Genomul predispus la autoimunitate prin perturbarea toleranţei imunitare ar explica transmiterea ereditară a bolilor autoimune, incidenţă crescută a anomaliilor humorale în cadrul familiilor de boli autoagresive la om, ori la modelul animal (1022), a asocierii bolilor autoimune cu aberaţii cromosomiale cît şi a concordanţei descrescînde de la monozigoţi, la dizigoţi şi fratrii fără gemeni.

Pentru explicarea poliautoagresiunii se poate admite (1300) că autoimunitatea prin perturbarea toleranţei imunitare se realizează la un individ cu un genom predispus, cu minimum un locus slab genetic autosomal la nivelul limfocitului stem medular. La nivelul genelor din loci slabi, cu instabilitate genetică, ar avea loc evenimente mutaţionale, cu rată constantă de-a lungul vieţii, într-un număr redus de limfocite stem ($n=1—5$), ori un număr redus de mutaţii ($r=1—12$) în cadrul unui limfocit stem medular mutant (169). În urma iniţierii unei mutaţii, are loc emergenţa unui clon aberant de limfocite agresive, îndreptate împotriva unei celule ţintă. Se ajunge la poliautoagresiune cînd mutaţiile interesează mai mult decît un limfocit stem ($n \geq 2$), ori interesează o alelă pleiotropică. Perioada dintre apariţia clonului de limfocite agresive şi apariţia bolii se numeşte latenţă şi depinde de factorii ecologici ori cei ai apărării endogene (1300).

Ne-am imaginat un model de declanşare a autoanticorpilor de tip operonic (1300). Normal, formarea de anticorpi faţă de „self" nu este posibilă din cauza genelor S (self) represante. Derepresarea lor ar putea surveni în trei mari situaţii:

A. SISTEM DE REPRESIE (fig. 27)

B. SISTEM DE INDUCŢIE (fig. 28)

C. CIRCUIT DE DOI OPERONI INTERACŢIONÎND (fig. 29)

Mutaţia genei reglatoare B duce la nestînjenita sinteză de autoanticorpi. Inductorii (substanţa chimică, virus etc.) ar iniţia în special auto-

Scanned with OKEN Scanner

imunitatea prin factori ecologici, durînd atîta vreme cît ei acționează. Autoanticorpii ar acționa represînd operatorul B, continuînd nestînjenit activitatea operonică B, de autoanticorposinteză.

În studii stochastice ale bolilor autoimune se constată că prevalența de vîrstă crește cu creșterea vîrstei (169).

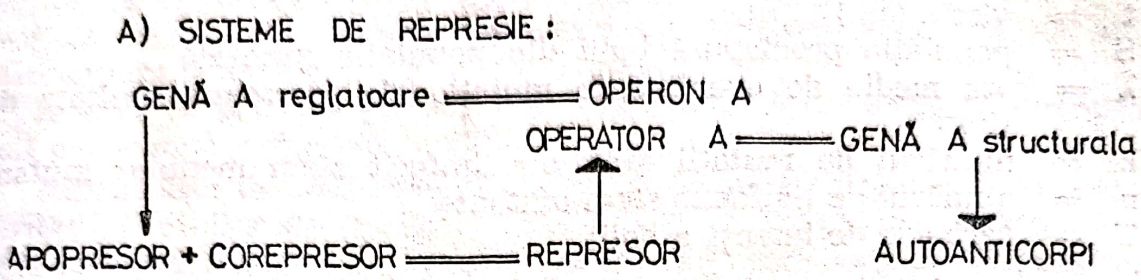


Fig. 27

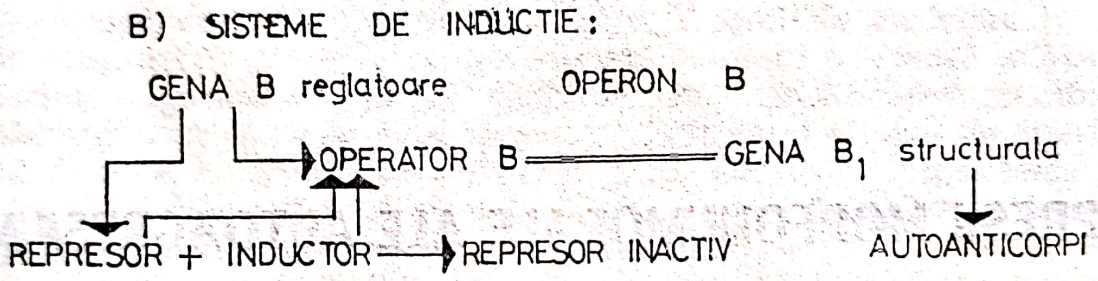


Fig. 28

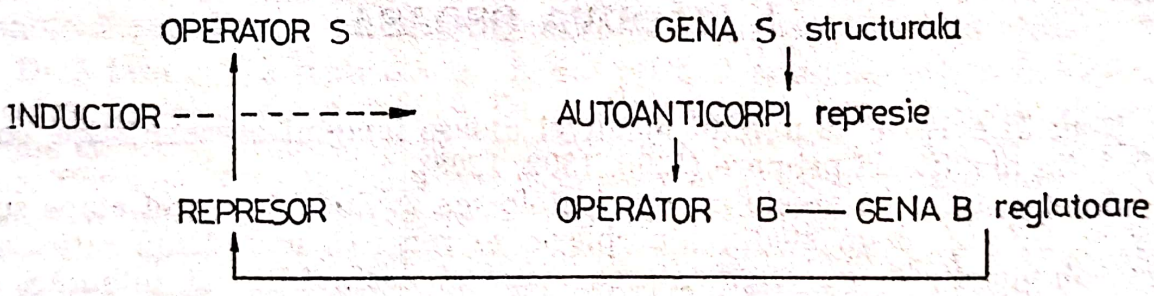


Fig. 29

Analiza curbei de creștere sugerează că bolile autoimune apar prin acumularea unor evenimente rare, a căror constantă în timp pledează pentru identificarea lor cu mutații spontane somatice.

Panta curbei de creștere ar indica numărul de mutații somatice, de clone interzise, redeșteptate, necesare inițierii bolii (169).

Întrucît imunhomeostazia este menținută de limfocit, iar acesta nu posedă funcția de recunoaștere față de antigenele selfului, este de conceput ca și dezordinea autoimună să fie subordonată patologiei limfocitului.

Deoarece centrala sistemului limfoid este măduva osoasă, e de așteptat ca la acest nivel să găsim modificările care generează poliautoagresiunea și tot la acest nivel să aibă loc și evenimentele mutaționale somatice (1300) ce ar antrena apariția de situații de recunoaștere ale imunocitelor față de antigenele proprii.

Poliautoagresiunea făcînd parte din marea grupă a bolilor cu determinism poligenic, iar bolile autoimune cît și cele comune supunîndu-se

în prezent cu dificultate doar analizei matematice elaborate, studiul matematic al pantei de creştere, prin folosirea unui model (169) de încadrare stochastică a bolii pe baza prevalenţei de vîrstă şi sex:

$$P_t = S\}1\text{-}exp.(-\lambda(t-T)^k\}^n, \text{ în care}$$

P_t = prevalenţa specifică de vîrstă
t = vîrsta (ani)
S = populaţia predispusă bolii din populaţia generală
λ = rata medie de evenimente mutaţionale /persoană/ unitate de timp
k = numărul de mutaţii dintr-un limfocit stem medular mutant
n = numărul de limfocite stem mutante
T = perioade de latenţă a bolii

ne-ar permite obţinerea numărului de mutaţii la nivelul limfocitelor stem medulare, necesare inducerii boli poliautoagresive.

EXPRESII MORFOHUMORALE ALE AUTOAGRESIUNII

I. MĂDUVA OSOASĂ

S-au înregistrat la nivelul măduvei osoase imagini caracteristice, constînd din modificări primare (1300, 1302, 1308).

S-a constatat că aceste aspecte patologice evoluează în trei etape succesive. Într-un prim stadiu hiperplazic se remarcă abundenţa reticulară limfoplasmocitară, cu augmentarea rezervei eozinofilice şi tulburări de maturaţie în seriile mieloidă şi eritroblastică.

Modificărilor citomorfologice medulare, caracterizate prin larga participare a elementelor eozinofile şi reticulare limfoplasmocitare, li se asociază o puternică bazofilie citoplasmatică cu variate incluzii (corpi Russell, granulaţii Merklen Weitz, bastonaşe tip Auer, celule Mott etc.), traducînd accentuatul grad al citopoezei din procesul de anticorposinteză.

În această perioadă, sistemul imun acţionează asupra celulelor stem determinînd:

a) Augmentarea rezervei imune prin scăderea rezervei hemopoetice (mai puţin sectorul eozinofil).

b) Stimularea limfocitelor stem, în sensul diferenţierii spre sistemul X Y Z, cu apariţia clonelor de limfocite agresive.

c) Creşterea descărcării de eozinofile, urmată de augmentarea sectorului eozinofilic din măduva osoasă.

d) Micşorarea inhibiţiei de contact, permiţînd diferenţierea limfocitelor Y spre Z.

e) Puternică plasmocitoză.

f) Tulburări în maturaţia seriei roşii, cu macroblastoză.

Scanned with OKEN Scanner

În faza a II-a, modificările din primul stadiu se pronunță în sensul că rezerva hemopoetică scade progresiv, apărînd tulburări secundare la nivelul periferiei, în timp ce augmentarea rezervei imune de limfocite cunoaște valori din ce în ce mai mari, putînd depăși 60—70%. Astfel în stadiul I, se asistă la inversarea raportului medular G/L (granulocite/limfocite), cu creșterea rezervei imunologice, cu creșterea inhibiției de contact, în sensul prevalenței procesului de dediferențiere față de cel de diferențiere (1300).

În ceea ce privește procesul de diferențiere însă, continuă dezvoltarea self perpetuată a clonelor Y—Z.

Hiperplazia de limfocite medulare B ar putea duce la reducerea activității pool-ului de limfocite X (1300). Considerăm că această situație este întîlnită mai frecvent decît s-ar crede și este exprimată prin hiperplazia limfoidă medulară din stadiul I și II al autoagresiunii și este posibil ca rolul pool-ului de limfocite X să diminue, ca un efect al avantajului ecologic exercitat asupra lui de către limfocitele medulare B.

În stadiul III, procesul de diferențiere cunoaște o intensă stînjenire, limfocitul asigurînd în special dediferențieri, simplificarea structurală a măduvei traducîndu-se prin elemente limfoplasmocitoide de tranziție, neclasificabile, cu trecere spre fibrocit și fibrilogeneză. Intensitatea procesului de dediferențiere dă imaginea monotonă a formelor limfocitoide simplificate, la care se asociază fibroza medulară.

O manieră evolutivă ar fi mielofibroza limfoidă descrisă de Duhamel-Guerra (327), în care procesul de dediferențiere medulară cunoaște acea monotonă proliferare limfoidă îngrădită de o densă trămă fibroasă.

Dacă faza a II-a seamănă cu stadiul prim al bolii, accentuîndu-se exuberanța clonelor Z, în faza a III-a diferențierea este limitată, rezerva imună crescută, evoluînd prin dediferențiere, spre forme celulare de tranziție, fibrocite, fibrilogeneză. De asemenea în această ultimă fază se remarcă o importantă atrofiere a organelor limfoide periferice: timus, apendice, ganglioni, cu număr crescut de limfocite medulare și în organe, ca și cînd accentuata dediferențiere întrerupe migrația limfocitelor stem spre timus.

Modificările „primare" de la nivelul măduvei osoase din faza I-a și I—II pot fi superpozabile modificărilor medulare, constatate în tiroidita experimentală prin crio-izo-imunizare, la iepure (1192, 1300, 1302), iar cele din faza a II-a și a III-a, transformărilor ivite în stadiul final al hiperimunizării heterologe (937).

Așadar, în autoagresiune are loc un sindrom limfoproliferativ (reticuloza limfoplasmocitară) (1308), evoluînd în etape succesive, cu modificări caracteristice la nivelul măduvei cît și al celorlalte formațiuni limfoide din organism, unde se asistă la formarea de foliculi limfatici cu centri germinativi, cu semne de generare intensă a limfocitelor imunologic competente.

Întrucît imunohomeostazia este menținută de limfocit, e de conceput ca și anomalia imunologică autoimună să fie subordonată patologiei limfocitului.

Deoarece centrala sistemului limfoid este măduva osoasă — deținătoarea pool-ului de limfocite stem și a progenitorilor clonelor X și Y —

Scanned with OKEN Scanner

la acest nivel au loc modificările primare medulare, care vor genera autoagresiunea.

Considerăm că fundalul pe care se desfășoară autoimunitatea constituie un sindrom imunoproliferativ pregnant la nivelul măduvei osoase (1302), cu manifestări secundare periferice, constînd din expresii morfo-humorale de un anumit tip.

II. TIMUSUL

Timusul șoarecelui NZB, NZW și a hibridului BW/F_1 (model animal de autoimunitate) prezintă modificări caracteristice, constînd din expansiunea proliferativă a celulelor epiteliale din măduva timică (celule care obișnuit dispar perinatal) cît și a corpusculelor Hassal. Aceste celule epiteliale, cît și celulele asemănătoare limfocitelor vor dispare după 8—12 luni.

III. FOLICULII LIMFOIZI

În bolile autoimune, foliculii limfoizi formează o trăsătură proeminentă histologică și sînt asociați cu producere de anticorpi humorali, față de determinanți antigenici ai selfului.

Foliculul limfoid primar, întîlnit în cortexul ganglionilor limfatici, constă dintr-un conglomerat de limfocite mici și medii.

Foliculul limfoid secundar conține centru germinativ, și este prezent în mod normal în ganglion, pulpa albă splenică, țesut limfoid nasofaringian și gastro-intestinal. Prezența lui în altă parte are semnificație patologică. Centrul germinal este compus din:

1. Celule limfoide mari, cu nuclei veziculari și citoplasmă pironinofilică bogată în ARN, dotate cu mare activitate mitotică și durată de viață scurtă.
2. Celule reticulare dendritice.
3. Macrofage, fagocite.

La periferia foliculului limfoid secundar se află zona limfocitelor mici ce contrastează prin cromatina densă nucleară, cu aspectul clar al centrului germinal. Formarea centrilor germinali, condiționată de capturarea și agregarea limfocitelor la suprafața celulelor dendritice purtătoare de antigen, este în legătură cu imunitatea humorală.

Depozitarea materialului hialin este strîns legată de acumularea complexelor antigen-anticorp.

Foliculii limfoizi constituie o trăsătură caracteristică a bolilor autoimune. Ei pot fi găsiți în următoarele condiții autoimune:

■ Poliartrita reumatoidă, la nivelul sinovialei, asociați cu infiltrate limfoplasmocitare. Prezența factorului reumatoid în interiorul centrilor germinativi ori în plasmocite este o eventualitate frecventă. Hiperplazia

Scanned with OKEN Scanner

limfoidă se traduce prin adeno-splenomegalie (sindrom Still, Felty) și infiltrație limfoidă în sinusoidele hepatice.

■ Boala Hashimoto. În interiorul glandei tiroide, foliculii limfoizi sînt asociați infiltratelor difuze limfocitare interacinoase, cu vasculită obliterantă, ce contribuie la fibroza progresivă a fazelor avansate. O altă trăsătură a acestei boli este hiperplazia foliculară a ganglionilor cervicali.

■ Tirotoxicoza primară.

■ Tiroidita focală, în care foliculii limfoizi par a fi un mecanism de apărare față de un carcinom papilar (554).

■ Sindromul Sjögren prezintă numai foliculi limfoizi primari. Absența plasmocitelor, a limfocitelor mari și a neutroeozinofilelor semnifică neangajare spre anticorpoproducție, deși în acest sindrom se întîlnesc frecvent autoanticorpi față de epiteliul ductului salivar. Sindromul Sjögren este asociat adesea poliartritei reumatoide, cu infiltrate limfocitare în plămîni, rinichi, ganglioni.

IV. NECROZA, FIBRINOIDUL, HIALINUL, AMILOIDUL

NECROZA

Cauza necrozei este HI, probabil prin acțiunea limfocitotoxinelor, ori a eliberării enzimelor lizozomale de către macrofage.

Nu este datorată acțiunii directe a toxinelor bacteriene, deoarece nu apare la subiecții nesensibilizați.

Celulele epiteloide de la periferia necrozei par a avea funcție de transport și mai puțin fagocitică, deși exprimă micropinocitoză. Diferențierea acestora din macrofage face parte din răspunsul imun mediat celular.

NECROZA FIBRINOIDĂ

Este o trăsătură prezentă în multe condiții patologice, avînd calități tinctoriale caracteristice. Este o leziune de tip interstițial și poate apare în pereții vaselor (fibrinoid vascular) ori în țesutul conjunctiv (fibrinoid al țesutului conjunctiv). Constă din macromolecule precipitate pe fibre reticulocolagene a căror structură complexă e determinată de produșii reacțiilor imune din circulație ori țesuturi (imunoglobuline, complement, antigene, nucleoproteine, fibrină, fibrinogen). Există două tipuri de fibrinoid din punct de vedere al componenței preferențiale:

1. Predominența fibrinei-fibrinogenului (PTT, fenomen Schwartzmann, ulcer peptic, necroză suprarenală).

2. Predominența imunoglobulinei (LES, RAA, B. serului).

Fibrinoidul este precedat de modificări ale substanței fundamentale, cu creșterea mucopolizaharidelor, cu fragmentare a fibrelor de colagen, dîndu-i aspectul omogen ori granular.

Scanned with OKEN Scanner

Depunerea lui în pereții arteriolari, capilare, lumen vascular, membrană bazală, este urmată de leziuni degenerative secundare, proliferative și necrotice, cu infiltrații celulare de tip granulomatos.

Fibrinoidul este o caracteristică a reacției Arthus și a leziunilor produse de complexe imune antigen-anticorp (reacție tip III). Deoarece complexele Ag/ac sînt circulante, leziunile fibrinoide sînt sistemice.

Cu ajutorul studiilor histochimice, refractometrice, a imunofluorescenței directe, a microscopiei electronice, cît și a metodelor de eluție a imunoglobulinelor de la nivelul lezional s-a demonstrat că substanța fibrinoidă este constituită din complexe antigen-anticorp, formate din materiale ce derivă din nucleu (cel mai frecvent ADN), imunoglobuline, fracțiuni ale complementului și antigene virale.

Este întîlnit frecvent în poliartrita reumatoidă, în nodulii subcutanați, periarticulari și pulmonari, necroza fibrinoidă centrală fiind înconjurată de o palisadă histio-limfo-plasmocitară. În lupusul eritematos diseminat, fibrinoidul este constatat în țesutul conjunctiv, sub suprafețele seroase, putînd fi asociat depozitării de complexe ADN-Ig spre fibrele de colagen.

HIALINUL

Este material eosinofilic, omogen, nestructurat, ce poate fi prezent în țesutul conjunctiv ori în vase. Derivă din degenerarea colagenului. Hialinul vascular rezultă probabil din filtrarea și scoaterea în subendoteliul arteriolar a complexelor imune.

AMILOIDUL

Amiloidul este un material hialin cu structură fibrilară, cu caracteristici tinctoriale și polarizare verde, rezultînd din conformația antiparalelă B cutată a lanțurilor polipeptidice. Este detectat fie prin colorație polarizată cu roșu de Congo, fie prin thioflavina T. Există două tipuri de proteină ce se găsesc în fibrilele amiloidului:

1. Proteina AL, ce derivă din segmentul terminal amino al unui lanț imunoglobulinic L și care se găsește, în special, în amiloidul primar.
2. Proteina AA, prezentă în amiloidul secundar și bolile familiale. O substanță înrudită cu proteina AA este proteina SAA, prezentă în serul bolnavilor de amiloidoză, PR și neoplazie (102).

Asociat bolilor inflamatorii cronice, autoimunității, mielomatozei, neoplaziei și îmbătrînirii, amiloidul constituie adesea treapta finală a unui fenomen imunologic de depozit. Poate fi produs prin injecții repetate de proteine, în cursul bolii de transplant și în parabioză, la animale ce se deosebesc prin loci minori de histocompatibilitate.

Amiloidul experimental este conectat deteriorării limfocitului T. Prin administrarea de timozină, îmbunătățindu-se funcția T, se reduce incidența amiloidozei induse prin injecții de cazeină la șoarece.

Amiloidoza cuprinde un număr de boli caracterizate prin depunere extracelulară de fibrile amiloide în țesuturi. Aceste fibrile determină distrugeri tisulare și insuficiența mai multor organe, ducînd la moarte prin insuficiență renală și cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

Depozitele de amiloid în rinichiul transplantat sînt localizate exclusiv în peretele vascular (502).

Modelul murin în boala amiloidă recunoaşte mai mulţi factori etiopatogenici: nutritivi, infecţioşi şi imunologici. Rolul major îl deţine deteriorarea pool-ului de limfocite T, ce reacţionează slab la mitogene (în special con A) cu inaptitudine de a arunca grefa, de a-şi împlini funcţia helper şi diminuat considerabil numeric la nivelul splinei.

Rolul cheie în patogeneza bolii îl joacă pe de o parte o populaţie de macrofage extrem de active, ce afectează funcţia Ic B şi T, iar pe de altă parte alterarea funcţională a măduvei osoase. Astfel, şoarecele ce dezvoltă amiloidoza îşi pierde abilitatea de a elimina alografa medulară, arătînd deosebită rezistenţă la efectele supresive ale virusului Freund.

CORPUL HEMATOXILINIC

Prezent mai frecvent în rinichi, ovar, ganglioni, inimă, este rotund, omogen, alcătuit dintr-o mixtură de ADN şi imunoglobină, fiind echivalent tisular al celulei LE (495).

MODIFICĂRILE VASCULARE

A. VASELE MICI

I — ARTERIOLE

Modificările constau din:

1. Necroză fibrinoidă a peretelui, acompaniată iniţial de infiltrat neutrofilic şi eozinofilic, iar în faze tardive, limfoplasmocitar. Necroza arteriolară conduce fie la tromboză, fie la organizare fibroasă cu slăbirea peretelui şi anevrism. Este expresia patologiei de complexe imune şi se întîlneşte în RAA, PR, PAN, tiroidita H, LES. În LES, leziunile fibrinoide sînt asociate depozitării de complexe ADN-Ig.
2. Proliferarea concentrică a intimei, cu depozitare de material mucoid în intimă, situaţie întîlnită în SSP.

II — CAPILARE

Afectarea membranei bazale capilare: îngroşare (diabet zaharat); îngroşare, incluzii endoteliale şi distrucţie capilară (LES, DM); îngroşare, sărăcie capilară cu devascularizare tisulară (SSP).

Vasculitidele sînt de regulă boli de depozit imunologic, tipul şi localizarea depinzînd printre altele de mărimea complexelor imune şi de natura antigenică (1400).

B. ARTERELE CU CALIBRU MEDIU, MUSCULARE (ARTERITE)

a. Infiltraţii ale mediei cu limfoplasmohistiocite şi puţine eosinofile.

Scanned with OKEN Scanner

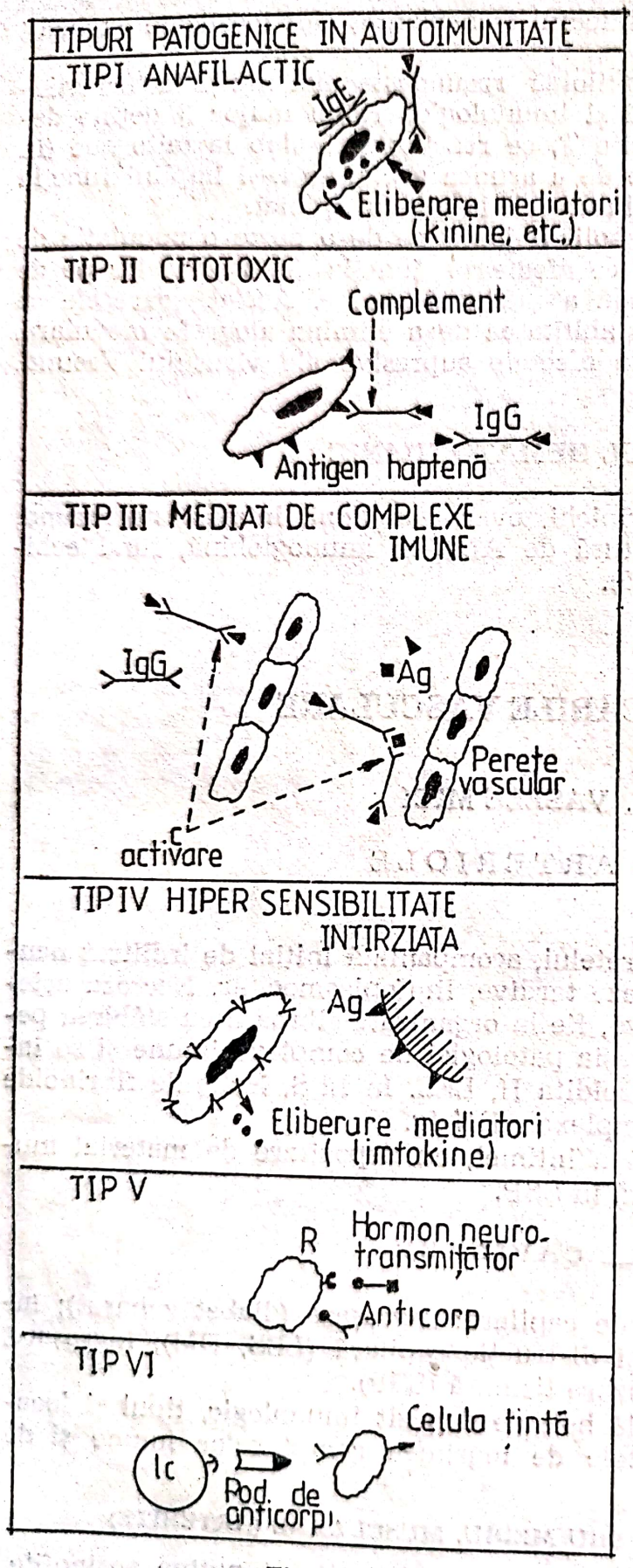


Fig. 30

b. Necroză fibrinoidă.

c. Fragmentarea și calcificarea laminei interne elastice, înlocuirea fragmentelor elastice cu celule gigante, trombozare, eventual ulterior recanalizare. Localizarea afecțiunii este la nivelul vaselor craniului, leziunile sugerînd reacție de hipersensibilitate ori de tip autoimun.

MECANISME PATOGENETICE ÎN BOLI AUTOIMUNE

Deoarece aceleași răspunsuri alergice au loc față de autoantigene ca și față de antigene și în cadrul poliautoagresiunii se întîlnesc 6 tipuri de mecanisme, primele 4 fiind cele descrise de Coombs și Gell (13) (fig. 30).

I. Tipul I anafilactic, bazat farmacologic pe mediatori eliberați de mastocite, nu constituie un mecanism caracteristic în autoimunitate. În autoimunitate tabloul histologic este diferit, iar medicația antihistaminică este ineficientă.

II. Tipul II cu anticorpi citotoxici, în care autoanticorpii reacționează cu antigenele de membrană celulară (ori atașați de acestea), cît și cu cele ale membranei bazale, ducînd la leziuni distructive celulare și se-

Scanned with OKEN Scanner

cundar, la modificări inflamatorii. Leziunea are loc acolo unde apare auto (neo) antigenul. Acest tip patologic este răspunzător de distrugerea celulelor sanguine prin autoanticorpi dirijați față de eritrocite, leucocite, trombocite ori în tiroidita autoimună prin anticorpi antitiroidieni sau LATS.

În nefrita nefrotoxică experimentală, ori în glomerulopatia umană tip Goodpasture, autoanticorpii sînt dirijați față de MBG. Și în vasculita alergică poate avea loc o reacție de tip II, după o prealabilă fixare pe celule a polizaharidelor bacteriene, față de care, anticorpii corepunzători acționează citotoxic.

III. Tipul III (boala serului și Arthus), fig. 30, caracterizat prin complexe antigene — anticorpi circulanți, putînd produce vătămări tisulare, de 2 feluri, funcție de excesul în antigen ori în anticorpi. Apar leziuni vasculare, cu reacție inflamatorie acută, mediată de complement, și neutrofile, în care intră în joc sistemele kininelor, ale coagulării și fibrinolizei.

Leziunile ascultă ca localizare, de date anatomice vasculare, fiind plasate fie în zone elective ce favorizează retenția complexelor imune (glomeruli, plămîni, piele), fie în locuri cu permeabilitate capilară crescută (explicînd susceptibilitatea crescută a depozitării în locuri expuse traumelor: membrana sinovială, valvulele inimii etc.). În autoimunitate, tipul III este întîlnit frecvent mai ales în LES, PR, unde contribuie la o bună parte din substratul lezional, cît și în nefropatiile glomerulare (în aceste nefrite autoimune antigenul poate fi necunoscut, exogen-plasmodiu etc., ori autoantigen).

IV. Tipul IV. Tabloul histologic al reacțiilor autoimune, atît în modelul animal cît și la om, este similar adesea cu reacția de tip HI (tuberculină). La animalele cu condiții autoimune, reacțiile tegumentare de HI pot fi obținute cu celule alogene. În modelul animal experimental, pentru inducerea acestui tip de hipersensibilitate este preferată calea intradermică.

Multiple cercetări au confirmat că bolile autoimune sînt cauzate de stări patologice asemănătoare HI.

Prezența HI la injectarea i.d. a unui antigen prezent în organism, poate fi evaluată ca o evidență a rolului patogenic a IMC, tot așa cum prezența anticorpilor în ser conferă acestor anticorpi rolul producerii stării patologice.

În EAE boala poate fi transferată în recipientul normal prin lc, asigurîndu-se mecanism patogenic tip IV. Boala este inhibată de ser cu titru înalt de anticorpi anticreier, sugerînd că anticorpii față de componentele subcelulare inaccesibile joacă rol protector în reacția tip IV (704).

V. Tipul V. Anticorpul acționează asupra unui receptor celular implicat într-o funcție celulară (în miastenie anticorpul este dirijat față de receptorul pentru acetilcolină, iar în tireotoxicoză anticorpul competiționează cu receptorul natural pentru hormonul stimulator tiroidian TSH).

VI. Tipul VI, în care leziunile sînt consecutive unor mecanisme imune de tip celular mediate de anticorpi, ca în BAIT și hepatita cronică.

Boala autoimună este o condiție patologică în care apar modificări morfofuncționale ce rezultă din reactivitatea imunocitelor față de self.

Scanned with OKEN Scanner

CARACTERISTICI ALE REACȚIILOR AUTOIMUNE

1. Stări de infecție cronică, cu febră neregulată, VSH înaltă, creșterea γ-globulinemiei în absența unei boli hepatice ori infecțioase dovedite.
2. Recunoașterea relativ ușoară a patologiei limfocitelor B (autoanticorpi) și cu dificultate a limfocitelor T.
3. Prevalența de sex (de obicei la femei, cu relația sex 2—8) și de vîrstă, caracteristice.
4. Asocierea mai multor condiții autoimune (boli, autoanticorpi).
5. Agregare familială a bolii autoimune ori a altor condiții autoimune.
6. Asociere cu alte condiții de boală (boli comune, boli imunologice, cancer).
7. Spectru larg al manifestărilor bolii de la forme subclinice la gravisime, cu evoluție trenantă, în puseuri succesive progresive și extensive cu forme de trecere dintr-o boală în alta.
8. Existența de constelații poliautoagresive.
9. Dovada unirii anticorpilor marcați cu autoantigenele în prezența complementului.
10. Dovada histologică a infiltratelor limfoplasmocitare.
11. Căderea nivelului C' în puseurile bolii.
12. Modificări primare ale măduvei osoase, cu stadializare, funcție de gradul bolii.
13. Modele animale naturale și experimentale de boli autoimune.
14. Modificări caracteristice pe culturi de țesuturi.
15. Dezechilibru imunologic exprimat prin deprimarea IMC față de antigene străine ori mitogene.
16. Influențarea autoimunității prin factori de mediu exprimată prin efecte declanșate de infecții virale, droguri, paraziți și iradieri.
17. Aspecte stochastice caracteristice în studiul populațiilor cu îndeplinirea condițiilor modelelor matematice de autoimunitate.

Scanned with OKEN Scanner

III. INVESTIGAȚII DE LABORATOR ÎN AUTOIMUNITATE

MARKERI AI CONDIȚIEI AUTOIMUNE

1. Hipergamaglobulinemia > 20 g/l.
2. Prezența de autoanticorpi serici.
3. Depunere de imunocomplexe in vivo în țesuturi (piele, rinichi).
4. Infiltrate limfoplasmocitare în organele țintă.
5. Răspuns favorabil la corticoizi și droguri imunosupresive.
6. Agregare familială de boli autoimune și autoanticorpi serici.
7. Asociere de alte boli autoimune ori autoanticorpi la același bolnav (poliautoagresiune).
8. Modificări stochastice caracteristice în studiul bolii pe loturi de populație.
9. Modificări primare caracteristice ale măduvei osoase.

Poliautoagresiunea, atît în ce privește manifestările bolii la individ, cît și la nivelul de populație, este caracterizată prin fenomen „iceberg". Pentru recunoașterea bolii sînt necesare:

- Recunoașterea clinică a tabloului manifest.
- Cercetările histopatologice pentru stabilirea diagnosticului în cazul stărilor subclinice.
- Examenele serologice ce confirmă boala și extind evidențierea condiției autoimune în pături mai largi ale populației.
- Investigațiile genetice (populație, individ) prin studii orizontale și verticale, în vederea stabilirii constelației autoagresive și a perspectivei bolii în sînul populației.
- Interpretarea matematică a rezultatelor studiilor stochastice în vederea confirmării ipotezei etiologiei autoimune și a stabilirii prognozei.

Fiecare grup de rezultate ale acestor markeri autoimuni se vor corela cu celelalte date, ținînd seama de faptul că, condiția autoimună evolu-

ează și că expresia morfohumorală se modifică în timp, cu elemente care dispar și altele care apar pe scenă, dar neuitînd vreodată că oglinda fidelă a bolii și stadializării o conferă măduva osoasă.

I. DETECTAREA AUTOANTICORPILOR PRECIPITARE — DIFUZIUNE — RIA

A. REACȚII DE PRECIPITARE

— aglutinare;
— imunofluorescență.

Difuziunea în gel este metoda de ales cînd avem de-a face cu antigene solubile, cu anticorpi precipitanți, cînd se cer rezultate calitative și cînd unul ori ambele componente ale sistemului precipitant ag-ac difuzează în agarul gel ce conține celălalt component.

Precipitatul format apare ca o linie vizibilă în agarul transparent.

Poziția acestor benzi este determinată de gradul de concentrație a reactantului difuzant și de solubilitatea precipitatului.

Există foarte multe tehnici de difuziune în gel, care în fond sînt variante a 3 modele:

■ Oudin: difuziune unică într-o dimensiune (unul din reactanți este încorporat în gel).

■ Oaklay-Fulthorpe: difuziune dublă într-o dimensiune (ambii reactanți difuzează unul către celălalt).

■ Ouchterlony: difuziune dublă în două dimensiuni, constituind tehnica cea mai utilizată, cu cele mai multe variante, permițînd comparația reacțiilor pe care le dau diversele antigene ori antiseruri.

Antiserurile și soluțiile de antigen sînt plasate în găuri făcute în stratul de agar solidificat, de unde vor difuza spre exterior uniform, în toate direcțiile. La locul de întîlnire a antiserului cu antigenul complementar, în afara găurilor, în stratul de agar are loc precipitarea sub forma unei linii caracteristice. Poziția liniei de precipitare depinde de rata de difuziune a reactanților și de apropierea găurilor.

Adaptările făcute tehnicii originale are în vedere obținerea de studii analitice și cantitative ale reacției de precipitare.

IMUNOELECTROFOREZA

Prin această tehnică se realizează principiul difuziunii în gel (agar, acetat de celuloză) a unei mixturi de antigen în soluție, fiecare diferind de altul prin mobilitatea electroforetică supusă electroforezei. Dacă antiserul conține anticorpi, precipită față de unele antigene din mixtură, în urma difuziunii ambelor reactante și rezultă formare de arcuri de precipitare specifică.

Contraimunoelectroforeza (CIE) detectează anticorpi serici din reacțiile de tip III, ag și ac migrînd într-o singură direcție.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru investigarea precipitinelor antitireoglobulină se utilizează antigen I marcat 131 în sistemul autoimun al lui Roitt-Doniach.

În testele de precipitare cantitative cu seruri ce conţin autoanticorpi se foloseşte ca antigen tireoglobulină ^{131}I. După separarea precipitatelor specifice radioactive, se observă că adăugînd supernatantului ser iepure antigamaglobulină umană, precipită în continuare cantităţi semnificative de radioactivitate, datorate complexelor solubile ag-ac.

În B. Hashimoto există două tipuri de anticorpi: precipitanţi şi floculanţi.

B. REACŢII DE AGLUTINARE

1. Una dintre interreacţiile antigen/anticorp se manifestă prin aglutinarea unor particule antigenice cu anticorpi serici specifici. Anticorpul aglutinant poate fi autoanticorp, rezultat al unui conflict autoimun. Uneori asemenea autoanticorpi sînt incompleţi, ataşaţi pe celulele organismului (de ex.: hematii, în cazul AHAI) prezenţa lor fiind demonstrată prin antiser antiglobulină, care aglutinează celule acoperite cu autoanticorpul specific.

Astfel, în **testul Coombs** se foloseşte antiser (iepure, capră, cal), antiglobulină umană şi hematii ale bolnavului (acoperite cu autoanticorpi).

2. **Testul Waaler Rose** este folosit în poliartrita reumatoidă şi detectează factorul reumatoid. Acesta este un anticorp IgM, îndreptat faţă de lanţul greu al gamaglobulinei. Eritrocitele de oaie acoperite cu cantităţi subaglutinante de anticorpi (ser de iepure antieritrocit oale) devin aglutinate de factorul reumatoid din serul bolnavului.

3. **Teste de hemaglutinare pasivă:** pe eritrocite tratate cu acid tanic, deci tanate, se ataşează tireoglobulină (ca antigen). Aceasta este aglutinată de anticorpi antitireoglobulină din ser.

Hemaglutinarea celulelor tanate se bazează aşadar pe reactivitatea eritrocitelor tanate, obţinute artificial prin acoperire cu acid tanic.

4. **Aglutinarea particulelor inerte** acoperite cu material antigenic joacă rol în serologia reacţiilor autoimune.

Cavelti a utilizat particule de colodiu acoperite cu extracte de organ, pentru a detecta autoanticorpi inimă şi rinichi.

5. **Aglutinarea mixtă:** hematii acoperite sînt folosite ca indicatori pentru antigene prezente pe celule vii în culturi de ţesuturi ori secţiuni histologice.

6. **Particulele latex** (polistyren) sînt folosite drept cărăuş pentru antigen, fiind acoperite de:

a) gamaglobulină denaturată, în testul latex (în PR);
b) nucleoproteină pentru detectarea anticorpilor antinucleari în LES;
c) tireoglobulină pentru detectarea tireoglobulinei în BAIT;
d) bentonită, pentru detectarea ADN şi a nucleoproteinei.

C. IMUNOFLUORESCENŢA

Este cel mai utilizat procedeu. În metoda indirectă se utilizează ser iepure cu anticorpi antiglobulină, marcaţi cu fluoresceină. Serul bolnav (ce conţine gamaglobuline-anticorpi) este întins pe secţiuni de ţesut ce

Scanned with OKEN Scanner

conține autoantigen. Autoanticorpii se atașează de autoantigene. Demonstrația are loc prin tratarea acestor secțiuni de țesut cu anticorpi iepure față de gamaglobulină umană, marcați cu fluoresceină. Anticorpii de iepure reacționează ca autoanticorpii legați de antigenele din secțiunea de țesut, atestînd fluorescența cînd preparatul e privit sub lumină cu ultraviolete. Reacția poate fi considerată de o anumită intensitate funcție de diluția serului iepure folosit. Se pot detecta anticorpi antitiroidă, anti SRN, antimușchi, antiinimă, anticolon.

Complexele imune depozitate in vivo în țesuturi (rinichi, piele) pot fi atestate prin aplicare de ser antiglobulină marcat cu fluoresceină.

D. FIXAREA DE COMPLEMENT

Este utilizată pentru detectarea autoanticorpilor față de componente citoplasmatice (microsomi, mitocondrii) în extracte tisulare crude. Prin microtitrare Takatsy, se titrează serul, estimîndu-se concentrația anticorpilor. Este folosit pentru anticorpi specifici citoplasmatici neorganic specifici (tiroidă, stomac, suprarenală, anticorpi nucleari).

Fixarea de complement autoimună prin testul Gajdusek (FCAI), utilizează omogenat salin de ficat ca antigen pentru detectarea anticorpilor la bolnavi cu condiții autoimune, precum și față de antigene microsomale în BAIT.

E. TESTUL DE CONSUM DE ATNIGLOBULINĂ

Se aplică pentru detectarea autoanticorpilor față de trombocite, leucocite, mușchi, articulație, tiroidă.

F. PROBELE RADIOIMUNE (RIA)

Sînt cele mai sensibile procedeuri, au largă aplicație pentru evaluarea antigenului ori autoanticorpului circulant, în boli endocrine și autoimune.

Sînt folosite ori de cîte ori se cere o înaltă sensibilitate, iar măsurătorile se fac cu reactivi în diluții înalte.

1. Proba Farr pentru măsurătoarea anticorpilor anti ADN în care complexul radiomarcat ADN — anti ADN e precipitat de sulfat de amoniu, iar cantitatea de anticorpi din precipitatul imun e estimată prin determinări radioizotopice. Este un test extrem de util pentru investigarea LES în stadiul activ, deoarece nivelul anti ADN este specific acestei boli, ca indice de activitate și de probabilitate a depozitării a complexelor imune.

2. Detectarea și măsurarea anticorpilor față de FI gastric în anemia pernicioasă.

3. Radiomarcarea AAA în serul uman, utilizînd stafilococul purtător de proteină A (261). Autoanticorpii antialbumină alterată se găsesc în concentrații înalte în hepatita cronică activă.

Scanned with OKEN Scanner

G. TESTELE DE CITOTOXICITATE

Se bazează pe principiul că autoanticorpii pot fi citotoxici față de celule ce cresc în culturi de țesuturi, inducînd modificări morfologice ori eliberare de constituenți celulari premarcați cu izotopi radioactivi. S-au demonstrat autoanticorpi anticreier și antitiroidieni. Cînd antigenul poate fi marcat cu izotopi, autoanticorpii pot fi demonstrați, fie prin efectul lor asupra proprietății fizice a antigenelor (electroforeza), fie prin coprecipitare cu creșterea gamaglobulinelor. De asemenea, limfocitele T efectoare pot fi demonstrate prin asemenea test de citotoxicitate. Așadar, aceste teste pot fi utilizate în autoimunitate, atît pentru demonstrarea activității lc B cît și a lc T.

Cercetarea prezenței autoanticorpilor nu duce totdeauna la rezultate pozitive.

Astfel, în stadii avansate ale tiroiditei Hashimoto (cu dispariție a parenchimului glandular și fibroză accentuată), cît și în perioadele de remisiune ale autoimunității, reacțiile serologice sînt negative.

II. IMUNITATEA MEDIATĂ CELULAR

Implicarea IMC în boala autoimună necesită pentru demonstrare tehnici foarte dificile.

Teste in vitro ce detectează reacția autoimună mediată celular dependentă de lc T reactiv.

1. Lc T expus la antigen prezintă blastogeneză și mitoză ce pot fi măsurate prin încorporare nucleară ADN de timidină tritiată, marcată radioactiv. Testul are aplicații limitate.

Limfocitele periferice sanguine izolate sînt introduse în mediul de cultură de țesut în prezența antigenului bănuit. Se introduce după cîteva zile ^{14}C-Timidină, a cărei încorporare în celule este măsurată. Testul este considerat pozitiv cînd încorporarea timidinei depășește dublul față de control.

2. Limfocitul T reactiv în contact cu antigenul elaborează limfokine ce pot inhiba migrarea celulelor marker din tubi capilari în camere de culturi de țesut. Aceste celule marker, pot fi leucocite periferice ori macrofage peritoneale de cobai.

Testul inhibiției indirecte a migrației a utilizat diverse antigene obținîndu-se rezultate bune în următoarele condiții autoimune:

— în LES, SSP cu antigen ADN;
— în PR, cu antigen IgG agregată;
— în SM, cu antigen proteina bazică a creierului de om.

3. Lc T reactive citotoxice pot demonstra pe culturi de celule efecte de citotoxicitate. Celulele țintă din culturi trebuie să fie vii, iar limfocitele aparțin probandului. Există două metode:

a) Celulele sînt marcate radioactiv (^{51}Cr). În cazul că limfocitele probandului au efect citotoxic, urmează liză celulară, cu eliberare în mediul de cultură a ^{51}Cr. Măsurarea radioactivității atestă gradul de citotoxicitate

Scanned with OKEN Scanner

a lc T_k. Metoda cu ^{51}Cr e superioară folosirii ^{3}H pentru timidină ori ^{14}C prolin, ori ^{125}I deoarece, în cazul ^{3}H timidină, substanța radioactivă poate fi folosită pentru încorporarea în mediu a unor celule efectoare, iar ^{125}I eliberat poate dovedi efecte citotoxice per se.

b) Testul de microcitotoxicitate. Celulele țintă sînt cultivate împreună cu limfocite efectorii timp de 24—48 ore, pe microlame. După 24 de ore preparatul este fixat, colorat și se numără celulele intacte. Activitatea citotoxică este măsurată prin comparație numerică cu lame de control.

Acest test de microcitotoxicitate poate fi valabil și pentru CCDA: se cultivă pe lamă celule, anticorpi IgG suspecți de citotoxicitate, cît și o anumită populație de celule efectoare (Lc K ori monocite). Metoda este similară cu cea descrisă anterior, efectuîndu-se prin numărul de celule intacte față de lama de control.

III. METODE PENTRU ATESTAREA ANTIGENELOR DE HISTOCOMPATIBILITATE A. HLA

1. Locus A: test de toxicitate limfocitară (Terasaki și Mc. Clelland). Limfocitele care posedă pe suprafața lor antigene HLA sînt incubate cu anticorpi specifici HLA. Acești anticorpi se depun pe antigenele celulelor țintă. Într-un al doilea timp al testului, complementul activat (ser de iepure) adăugat, duce la lezarea membranei limfocitului pe care se află complexul Ag-ac. Această lezare este evidențiată prin adaosul unei substanțe colorate (eozină).

2. Locus B: RFC cu trombocite: o suspensie de plăcuțe reacționează cu anticorpi corespunzători fixînd complementul. Un sistem hemolitic indică consumul de complement.

3. Locus C:

a) aglutinarea leucocitară: o suspensie leucocitară (limfocite, granulocite) e incubată cu antiser aglutinant, se adaugă albastru de toluidină care ameliorează vizibilitatea aglutinării;

b) LALI: interacțiune limfocit-anticorp-limfocitoliză.

4. Locus D:

a) Cultură de amestec de limfocite (MLC).

MLC reprezintă model in vitro pentru faza de recunoaștere imună a transplantului alogen.

Se cultivă două populații limfocitare, dintre care una este vătămată prin iradiere ori substanțe antimitotice. Suspensia de limfocite nevătămate se evidențiază sub stimulul antigenic HLA-D al limfocitelor străine (inhibate mitotic) prin reacție de proliferare.

Acest proces proliferativ poate fi măsurat prin încorporare cu timidină marcată radioactiv.

Tăria gazdei corespunde diferenței genetice între cele două populații, care este determinată de modelul HL-A.

d) Limfocitoliza celular mediată (LCM),

B. Ia: test limfocitotoxic cu limfocitele B.

Scanned with OKEN Scanner

IV. PRINCIPII DE CERCETARE A MATERIALULUI STOCHASTIC ÎN AUTOIMUNITATE

Coordonarea prin legi fizice și matematice a ființelor și materiei nevii, împreună cu lumea în care se află, explică de ce validarea oricărei științe este direct proporțională cu formularea conceptelor spre o manipulare matematică.

Direcționarea proceselor biologice din organism este adesea legată de proprietățile atomice ale unor substanțe complexe; de aici se impune uneori părăsirea studiului proceselor vii perceptibile nemijlocit, în favoarea investigării corelațiilor active, prin raportarea lor la structura fundamentală a fizicii atomice (544). Astfel, corelate fenomenelor fizico-chimice corespunzătoare, procesele biologice pot fi analizate științific și înțelese.

Într-o primă etapă de abstractizare, vom evidenția o trăsătură dominantă: metastabilitatea limfocitului stem medular, pe care o vom considera deosebit de importantă față de celelalte caracterstici. În cazul bolilor comune, ca și al celor autoimune, ori ale unor condiții de îmbătrînire, procesul mutațional secvențial de la nivelul limfocitului stem medular este corelat unui proces fizic, mai precis unei surse radioactive (169).

Mutațiile sînt evenimente întîmplătoare și uneori independente de mediul exterior. Cînd ele au loc în celulele germinale se pot exprima prin boli genetice de tipul mendelian, care ascultă de legea „totul sau nimic". Cînd mutațiile au loc în celule somatice, pot duce la clone aberante, proliferante, în sînul cărora posibilitatea de mutații somatice secvențiale crește realizînd așa-zisa progresiune (177).

În cazul în care mutația somatică are loc în limfocitele stem medulare, cloncle aberante sînt „interzise" deoarece nu vor recunoaște anumite antigene proprii ale selfului, inițiind astfel autoimunitatea (177). Mutațiile somatice, urmate de clone proliferante „interzise", se exprimă prin boala de poliautoagresiune (1300), sub aspectul bolilor comune (1303, 1304, 1306, 1307), a celor autoimune ori a condițiilor de îmbătrînire (1300).

Scanned with OKEN Scanner

Atît bolile comune cît şi cele autoimune fac parte din aceeaşi categorie de boli, cu menţiunea că în primele avem de-a face cu un set de manifestări omogene, în timp ce în bolile autoimune, cu seturi heterogene (169). Diferenţele clinice şi de laborator reies din diferenţe genetic determinate, ale antigenicităţii ţesuturilor ţintă, ale apărării prin anticorpi humorali cît şi de alte aspecte ce ţin de sistemul complement, de celule imunologice competente ori de alte celule decît limfoplasmocitele. Coincidenţa parţială familială ori serologică între diverse boli autoimune, comune ori mixte (comune+autoimune) are semnificaţii etiologice, atestînd că anumiţi factori genetici pot fi comuni unor boli de acest tip (169, 171).

De exemplu, este posibil ca cele două clone interzise (1307) ce determină hipertensiunea esenţială, să sintetizeze acelaşi anticorp legat de celulă, ori liber, ca şi 1—2 din multiplele clone interzise, ce posedă capacitatea de a induce periarterita nodoasă.

Pe baza unor modele matematice abstracte, ce conectează necesitatea cu întîmplarea, teoria probabilistică statistică stabileşte din materialul informaţional cantitativ multicauzal, legităţi stochastice. Aceste legităţi statistice pot conduce la afirmaţii al căror grad de probabilitate este atît de înalt încît se învecinează cu certitudinea. Legile probabilistice guvernează fenomenele întîmplătoare de masă, ce sînt aşadar manifestări ale necesităţii, iar formulele matematice descriu posibilitatea producerii anumitor evenimente (545).

Cunoaşterea incompletă a unui sistem trebuie să reprezinte o parte esenţială a oricărei formulări a teoriei cuantice, consecinţele practice ale caracterului statistic al teoriei cuantice răsfrîngîndu-se în aceea că, fenomenele la scară mare în biologie pot fi guvernate de procese ce se desfăşoară la nivelul atomilor individuali (545, 583). În special aceasta pare a fi situaţia în procesele de boală ce au loc prin mutaţii somatice, mutaţia somatică avînd o importanţă potenţială infinită (177).

Vom încerca să explicăm fenomenele petrecute la scară microscopică (distribuţia bolilor comune şi autoimune în sînul populaţiei) pe bază de structură microscopică a materiei, respectiv la nivelul limfocitului stem medular, folosindu-ne de fizica statistică, adică împrumutînd din teoria probabilităţilor metoda matematică.

Ne găsim în următoarea situaţie: se culeg o serie de date aleatorii, statistice: material stochastic. În faţa lor se află un sistem cunoscut incomplet (limfocitul stem medular). Acest aspect dublu impune conform teoriei cuantice folosirea unui model matematic. Folosirea modelului matematic duce la validarea ori nevalidarea ipotezei susţinute. Validarea poate fi obţinută prin procedeul convexităţii. În cazul validării modelului, următorul moment folosit de noi este extinderea modelului care să ducă la corectarea erorilor sistematice.

Graţie acestui lucru se poate transpune în biologie principiul cuantic al realităţii posibile.

Orice boală comună este un răspuns al unei subpopulaţii ce trăieşte în aceleaşi condiţii de mediu cu oamenii sănătoşi ai restului populaţiei, în care, astfel, boala este datorită unor procese intrinseci, cu determinism genetic. Nefiind rezultatul ciocnirii dintre mediu şi indivizii gene-

Scanned with OKEN Scanner

tici uniformi normali, ea nu poate fi exprimată pe animale, nu se pot găsi cauze determinative pentru fenomenele morbide și nu se poate face prevenire și deci nici vindecare, procesul de boală fiind progresiv și ireversibil.

Susceptibilitatea la îmbolnăvire pare a fi dată de sistemul genetic determinant al răspunsurilor imune (Ir), după cum reiese pe de o parte din asocierea tipului de histocompatibilitate și anumite boli comune (178), iar pe de altă parte din linkajul complexului HLA cu cele 10 gene ale zonei Ir, care ar explica atît aspectul distribuției de tip gaussian la examinarea orizontală a populației, cît și dezvoltarea în timp a bolii la individ.

Șansa pentru ca o persoană să facă o boală comună ori autoimună depinde de vîrstă și sex. Se construiesc pentru asta tabele care să cuprindă frecvența de apariție a bolii respective, în funcție de grupele de vîrstă exprimată în procente. Odată cu aceasta este trecută și eroarea aferentă fiecărei măsurători. Astfel se obțin datele care să stabilească prevalența de vîrstă și sex.

Studiile stochastice ale condițiilor autoimune implicate în poliautoagresiune constată atît creșterea cu vîrsta a incidenței bolii, cît și deosebiri legate de sex, ambele frapant concordante cu conceptul clonelor aberante al lui Burnet (169).

Caracterele stochastice similare bolilor autoimune umane se întîlnesc și în anemia hemolitică cu test Coombs pozitiv la șoarecele NZB și hibrizii NZB×C3HF1 (560, 561).

Analiza curbei de creștere sugerează că procesul de boală este inițiat, la indivizi predispuși genetic, de unul ori mai multe evenimente întîmplătoare specifice, corespunzînd probabil unei forme de mutații genetice somatice în limfocitul stem medular cu o rată constantă (168, 169).

Panta curbei de creștere ar indica numărul de mutații somatice, de clone aberante redeșteptate, necesare inițierii bolii de poliautoagresiune.

În poliautoagresiune, autoimunitatea prin perturbarea toleranței imunitare s-ar realiza la un subiect cu un genom predispus (1300). Susceptibilitatea genetică ar fi conferită de asocierea genelor Ir-Ia cu o anumită configurație alelică a regiunii de histocompatibilitate. Prin linkajul locusului D cu zona I se poate favoriza o inducție specială asupra genelor Ir-Ia ce ar rezulta într-o informație plus către etajul inferior, cu anumită exprimare fenotipică la nivelul cîtorva limfocite stem medulare, cu predispoziția acestora pentru activitate aberantă mutațional secvențială, activitate care prin caracterul său de a nu intra sub influența factorilor externi, deci, de a fi independentă, poate fi corelată, ca manifestare, legilor fizice de dezintegrare a unei surse radioactive. Această activitate aberantă ar duce în timp, cu o rată mutațională λ la un număr de mutații în cîteva limfocite stem medulare (1—5) și k mutații (1—12) în cadrul unui limfocit stem mutant (168, 169).

Îndeplinirea ansamblului de evenimente întîmplătoare mutaționale secvențiale la nivelul limfocitelor stem medulare (n limfocite stem mutante, k mutații în cadrul unui limfocit stem mutant, rată mutațională λ), duce în mod necesar la o stabilire a frecvențelor de apariție a fenomenelor întîmplătoare studiate la nivelul populației în jurul unui număr (subpopulație S bolnavă cu o anumită prevalență de vîrstă și sex P), indicator obiectiv al fenomenului studiat, măsură a probabilității lui de apariție.

Boala rezultată, de poliautoagresiune, are caracteristici histologice tisulare și medulare (1300, 1302), clinice, humorale; iar stochastic, modelul matematic al corelației fizice amintite ar permite rezolvarea prin analiză matematică probabilistică, atestînd legătura între datele statistice din sînul populației și realitatea potențială a particulelor, de la nivelul nuclear metastabil al limfocitelor stem medulare.

Perioada dintre emergența ultimului clon de limfocite aberante și apariția bolii se numește latență. Durata perioadei de latență depinde de factorii ecologici ori ai apărării endogene.

Mecanismul de apărare împotriva clonelor aberante este vulnerabil din partea factorilor ecologici, întrucît remisiunile și exacerbările acestor boli pot fi atribuite balanței fluctuante între atac și apărare.

Alte boli neîncadrate oficial, ca „autoimune", dar care fac parte din categoria bolilor comune, cu determinism multifactorial sau poligenic, au caracteristici clinice, de laborator și stochastice, precum și particularități familiale similare bolilor autoimune prin perturbarea toleranței imunitare (169, 1300, 1307, 1306).

Asemenea boli ca BPOC (1301, 1303), ulcerul duodenal (1301), diabetul zaharat (1300), hipertensiunea arterială esențială (1307) etc., cuprind subpopulații specifice genetic „de risc" ce variază procentual de la o boală la alta. Se remarcă adesea o diferență legată de sex a subpopulației riscante, diferență ce poate ține de alele ale cromosomului X ori Y.

Poliautoagresiunea făcînd parte din marea grupă a bolilor cu determinism poligenic, iar bolile comune și autoimune supunîndu-se în prezent cu dificultate doar analizei matematice elaborate, studiul matematic al pantei de creștere, prin folosirea unui model de încadrare stochastică a bolii (169) pe baza prevalenței de vîrstă și sex, ne-ar permite obținerea numărului de mutații la nivelul limfocitelor stem medulare necesare inducerii bolii poliautoagresive.

Am luat în considerare rezultatele studiilor noastre epidemiologice, ale prevalenței de vîrstă și sex în boli comune, cu ale altor autori pe eșantioane diverse ca mediu geografic și activitate și am constatat că în toate, curba prevalenței de vîrstă rămîne constantă indiferent de mediu. Ne-am întrebat, care este mecanismul care generează asemenea distribuție. Curba prevalenței de vîrstă și sex, așa cum se prezintă în bolile comune este susceptibilă unui tratament matematic, care ar putea valida o ipoteză etiologică.

Interpretarea matematică a materialului stochastic furnizat de prevalența de vîrstă și sex presupune în bolile comune și/ori autoimune, existența unui număr N_1 de subiecți predispuși bolii respective, dintr-un grup N_0 de oameni urmăriți în timp din punct de vedere al îmbolnăvirii. Numai persoanele N_1 vor fi identificate ca bolnave în cursul urmăririi bolii în cauză, iar îmbolnăvirea fiind presupusă a fi un proces aleatoriu supus regulilor statistice ale fenomenelor întîmplătoare, numărul bolnavilor va evolua în timp conform legii:

$$N_b(t) = N_1[1-\exp(-\lambda(t-T)^k]^n \qquad (1)$$

unde:

$N_b(t)$ — numărul bolnavilor în funcție de timp;

λ — o constantă ce depinde de natura bolii reprezentînd rata medie de evenimente mutaționale/persoană/unitate de timp;

T — perioada de latență a bolii;
k — numărul de mutații într-un limfocit stem medular mutant;
n — numărul de limfocite stem mutante.

Împărțim ambii membri ai formulei 1 la N_0:

$$P_{(t)}=S[1-\exp(-\lambda (t-T)^k]^n \qquad (2)$$

unde:

$P_{(t)}=\frac{N_b(t)}{No}$ reprezintă raportul dintre numărul bolnavilor de vîrstă dată și numărul indivizilor de aceeași vîrstă, iar

$S=\frac{N_1}{No}$ — raportul dintre numărul predispușilor și numărul indivizilor de aceeași vîrstă.

Fie un set de puncte experimentale afectat de erorile standard corespunzătoare, în cazul nostru:

$$Pi=\frac{Nib}{Nio} \text{ și } \delta Pi=\frac{\sqrt{Nib}}{Nio}$$

unde:
Nib sînt bolnavii din grupa de vîrstă 1,
Nio — numărul total al persoanelor din grupa 1,
Pi — valoarea experimentală, iar
δ Pi — eroarea standard ce o afectează.

Ne propunem să găsim curba de formă dată, care să ajusteze cît mai bine punctele date prin metoda erorilor minime.

Fie f (t, S, λ) — funcția în cauză, unde: t este vîrsta, iar S și λ au semnificațiile de la punctul 1.

Fie tripletul (ti, Pi, δ Pi) format în urma determinărilor experimentale, unde: ti — este vîrsta grupei; Pi — procentul de bolnavi corespunzător, iar δ Pi — eroarea ce îl afectează.

Drept funcție ce aproximează cel mai bine punctele date vom considera-o pe cea care realizează condiția:

$$\sum_{i=1}^{n}[(ti, S, \lambda)-Pi]^2 Wi=\text{minim} \qquad (1)$$

unde: n — este numărul punctelor experimentale, iar
Wi — este un factor de pondere ce are valoare $1/\delta Pi^2$.

Acest lucru se traduce matematic prin sisteme de ecuații cu derivate parțiale în raport cu λ și S:

$$\sum_{i=1}^{n}\frac{\delta(ti, S, \lambda)}{\delta S}[f(-ti, S, \lambda)-Pi]\cdot Wi=0 \qquad (2)$$

$$\sum_{i=1}^{n}\frac{\delta f(ti, S, \lambda)}{\delta k}[f(ti, S, \lambda)-Pi]\cdot Wi=0$$

Sistemul astfel obținut se rezolvă printr-o metodă de tip Newton, luînd un punct inițial So, λ o, apreciat ca aproximativ bun de către experimentator.

Scanned with OKEN Scanner

Se obține în final o pereche de valori S și λ ce verifică sistemul (2) și deci realizează condiția (1).

În cazul nostru funcția f (t, S, λ) a avut forma:

$$f(t, S, \lambda) = S[1 - \exp(-\lambda(t-T)^k]^n$$

unde: T, k, n au semnificațiile de la punctul 1.

Sistemul de ecuații a fost realizat pe calculator pentru plajele următoare:

$$n = 1-5; \quad k = 1-12; \quad T = 1-30 \text{ ani.}$$

Procesul iterativ a eliminat cazurile divergente din punct de vedere al punctelor statistice disponibile, rezultînd o listă de combinații valide ale acestor parametri. Ghidul de selectare a fost acel al diferențelor minime la un nivel de încadrare maxim.

Pentru valori diferite ale lui T s-au trasat tabele n, k, în care se indică eroarea standard. Din ele se pot aprecia valorile cele mai probabile ale lui T, n, k, printr-o analiză de convexitate.

Analiza matematică a materialului stochastic din studiile noastre epidemiologice ne-a ajutat a descifra determinismul ultim de bază al bolii, la nivel genetic, legînd distribuția bolii în sînul populației, de evenimente mutaționale de la nivelul limfocitelor stem medulare.

Scanned with OKEN Scanner

V. BOALA DE POLIAUTOAGRESIUNE

Imunhomeostazia, funcție a țesutului limfoid, semnifică toleranța față de self și capacitatea de recunoaștere și eliminare a nonselfului.

Dezvoltarea celulelor imunocompetente este rezultatul unui proces filo-ontogenic, care plasează măduva osoasă pe treapta superioară (ultima achiziție), ea fiind deținătoarea pool-ului de limfocite stem, a progenitorilor clonelor X și Y și a macrofagelor. Funcția limfocitelor stem medulare a fost confirmată prin transfuzia de limfocite medulare, urmată de repopularea întregului complex limfoid în himerele de iradiere.

Limfocitul, menținînd imunhomeostazia și neavînd funcție de recunoaștere față de self, este de presupus ca și dezordinile autoimune să fie subordonate patologiei limfocitului.

Centrala sistemului limfoid fiind măduva osoasă, era de așteptat ca la acest nivel să aibă loc evenimente mutaționale somatice, care ar antrena apariția de situsuri de recunoaștere a imunocitelor față de antigenele proprii, cu declanșare de clone aberante, cu modificări primare medulare și cu inițierea unor boli sistemice, afectînd un număr astronomic de celule țintă, într-una ori mai multe regiuni ale corpului.

Boala autoimună implică, deci, tulburări ce interesează cei doi termeni ai conflictului patologic: autoantigenul și sistemul imunocompetent.

Determinismul genetic pentru aria non-selfului e realizat prin structuri de suprafață de recunoaștere la nivelul limfocitelor competente. Numai acel antigen va fi recunoscut, care va declanșa intracelular sinteza anticorpului pentru care celula a fost preprogramată în procesul de diferențiere a limfocitului stem medular (selecția intracelulară).

Elaborarea răspunsului imun precum și controlul sintezei de anticorpi se realizează printr-un determinism poligenic.

De asemenea, în autoimunitate există determinism poligenic, atît în ceea ce privește structurile selfului, cît și ale sistemului imunocompetent. S-au imaginat modele de declanșare a anticorpilor de tip operonic, cît și circuit de doi operoni interacționînd.

Scanned with OKEN Scanner

Instalarea condiției autoimune rezultă cel mai frecvent din perturbarea toleranței imunitare și mult mai rar din modificări de structură autoantigenică.

Autoimunitatea, prin perturbarea toleranței imunitare, se exprimă prin boala de poliautoagresiune.

S-a ajuns la conceptul bolii de poliautoagresiune, prin convergența datelor clinice, umorale, histologice, genetice și de analiză matematică a materialului stochastic privind condițiile autoimune.

Studii efectuate pe loturi mari de bolnavi cu afecțiuni autoimune, au dus la următoarele constatări:

■ Variație cantitativă continuă a stării patologice, de la stările subclinice la cele grave, după o curbă gaussiană.

■ Asocieri ale mai multor boli autoimune la un bolnav.

■ Forme de trecere dintr-o boală autoimună în alta.

■ Anomalii umorale traduse prin autoanticorpi multipli.

■ Modificări primare ale măduvei osoase ce evoluează în trei etape succesive. Modificările medulare din fazele I și I—II ale autoimunității pot fi superpozabile celor constatate în tiroida experimentală prin crioizoimunizare la iepure, iar cele din fazele II și III, transformărilor din stadiul final al hiperimunizării heterologe. Cariotipul limfocitelor medulare în autoimunitate relevă adesea endopoliploidie, aneusomii, rupturi cromosomiale.

■ Asocierea afecțiunilor limfoproliferative cu boli autoimune.

■ Modalități familiale caracteristice:

— Prezență la congeneri a bolii ori a modificărilor biologice caracteristice probandului; boli ori anomalii umorale diferite de ale probandului, dar aparținînd altor boli autoimune; creșterea riscului în funcție de gradul de rudenie și de gravitatea formei de boală a probandului, precum și relația invers proporțională cu vîrsta probandului.

— Studii pe gemeni, ce arată o concordanță crescută la monozigoți față de dizigoți.

— Asocieri de condiții autoimune cu aberații cromosomiale.

■ Pentru fiecare boală autoimună s-a discutat determinismul monogenic ori poligenic.

■ În studii stochastice ale bolilor autoimune se constată că prevalența de boală crește cu vîrsta, remarcîndu-se frecvent deosebiri legate de sex.

Analiza curbei de creștere sugerează că bolile autoimune apar prin acumularea unor evenimente rare, a căror constantă în timp pledează pentru identificarea lor cu mutații spontane.

Panta curbei de creștere ar indica numărul de mutații somatice, de clone aberante redeșteptate, necesare inițierii bolii.

Distribuțiile de vîrstă și sex în autoimunitate sînt concordante cu conceptul clonelor aberante al lui Burnet.

De asemenea, prevalența specifică de vîrstă și sex în anemia hemolitică cu testul Coombs pozitiv la șoarecele NZB și hibrizii NZBX C_3HF_1, reflectă aceleași caractere stochastice cu ale bolilor autoimune umane.

Analiza curbei de creștere sugerează că procesul de boală este inițiat la indivizi predispuși prin apariția unuia ori mai multor evenimente întîmplătoare specifice, corespunzînd probabil unei forme de mutații gene-

Scanned with OKEN Scanner

tice somatice în limfocitul stem medular, cu o rată constantă, de la naştere pînă la sfîrşitul vieţii.

Între ultimul eveniment întîmplător iniţiator şi desfăşurarea clinică a bolii există perioada de latenţă, care la femei poate fi dublă.

Mecanismul de apărare endogen împotriva clonelor aberante este vulnerabil din partea factorilor ecologici, întrucît remisiunile şi exacerbările acestor boli pot fi atribuite balanţei fluctuante între atac şi apărare.

Toate aceste date pledează, atît pentru o perturbare morfofuncţională a sistemului imunitar, cît şi pentru un determinism de tip multifactorial al poliautoagresiunii, făcînd puţin probabilă explicaţia autoimunităţii induse prin antigenicitate modificată într-un grup de celule, ori prin introducerea de antigene străine cu grupe determinante asemănătoare antigenelor gazdei.

Cea mai plauzibilă explicaţie este că se realizează în poliautoagresiune restrîngerea ariei de toleranţă fiziologică, printr-un mecanism determinant genetic.

Iniţierea poliautoagresiunii se pare că are loc prin evenimente mutaţionale în celulele somatice, respectiv limfocitele stem medulare în diverse stadii ontogenetice.

Mutaţiile somatice incriminate în apariţia bolilor prin autoagresiune pot fi induse de factori de mediu, dar cel mai des apar spontan la indivizi cu predispoziţie genetică, transmisibilă ereditar („alelă autoimună").

O predispoziţie genetică asemănătoare a fost demonstrată şi la animale — şoarecele NZB, şobolanii Sprague-Dawley, Lewis, şoarecele BALB/c — ducînd fie la variaţii în producerea de celule imunologice competente reactive faţă de antigenele proprii, fie la variaţii în reactivitatea ţesuturilor-ţintă.

Genomul predispus la autoimunitate prin perturbarea toleranţei imunitare ar explica transmiterea ereditară a bolilor autoimune, incidenţa crescută a anomaliilor umorale în cadrul familiilor de boli autoimune cu aberaţii cromosomiale, precum şi a concordanţei descrescînde de la monozigoţi, la dizigoţi şi fratrii fără gemeni.

Pentru explicarea poliautoagresiunii, se poate aşadar admite că autoimunitatea prin perturbaţia toleranţei imunitare se realizează la un individ cu un genom predispus, cu minimum un locus slab genetic autosomal la nivelul limfocitului stem medular. Asocierea unui locus genetic slab la nivelul cromosomului X poate explica prevalenţa distribuţiei de sex a unei boli prin autoagresiune.

Durata perioadei de latenţă în bolile comune şi autoimune depinde de următorii factori:

1. Clearance imunologic, funcţie a sectorului T. Disfuncţiile în interiorul subpopulaţiilor de limfocite T se traduc în primul rînd prin dezechilibrul între limfocite T helper, T supresoare şi limfocitele B. Declinul funcţiilor T favorizează scurtarea perioadei de latenţă, deci exprimarea autoimunităţii, în diverse moduri.

a) Diminuarea răspunsului faţă de virusuri ce conduce la persistenţa lor în organism, favorizarea autoimunităţii prin perturbarea antigenică a selfului.

Scanned with OKEN Scanner

b) Diminuarea răspunsului de anticorpi față de nonself (ca urmare a perturbării de cooperare T-B) creează condiții unei agresivități antinucleare.

c) Deficit de limfocite T supresoare care favorizează ambalarea sectorului B autoreactiv față de self.

d) Interacțiunea complexelor imune circulante (în exces, ca urmare a ambalării sectorului B) cu celule T posedînd receptor pentru F_c al Ig G, conduce la pierderea funcțiilor supresive ale limfocitelor T.

e) Deficit de factori enzimatici, hormonali etc., în cadrul metabolismului intermediar al nucleotidelor ce asigură maturarea funcțională a limfocitelor T. Se poate ajunge prin acest deficit și prin eventualele evenimente mutaționale în sînul limfocitelor stem medulare, urmate de clone aberante vizînd țesuturile producătoare de acești factori maturizanți.

Oricum, involuția timică marchează declinul răspunsului imun, deficitul timic de cele mai multe ori fiind programat genetic (759), dar precipitat de lipsa factorilor de maturare amintit.

2. Echilibrul sectoarelor macrofagic, K și limfocite B a căror ambalare precipită boala.

3. Variații alelice la nivelul genelor ce determină fenotipic caracterul interesat în boala respectivă (tensiunea arterială în HTA, aciditatea gastrică în ulcer, glicemia în diabetul zaharat etc.) (875).

4. Ecologici: temperatura, particulele, poluanții care se potențializează, infecția cu determinismul ei multifactorial. Se subliniază faptul că acești factori ecologici nu constituie elementul determinant al bolii, ci ei sînt doar precipitanți, scurtînd latența.

Locus-ul genetic slab din limfocitul stem medular se caracterizează printr-o instabilitate genetică, corelabilă ca model legilor fizice ale dezintegrării unei surse radioactive.

La nivelul genelor din locii slabi, ale limfocitelor stem medulare ar avea loc evenimente mutaționale, cu rată constantă de-a lungul vieții, într-un număr redus de limfocite stem ($n=1—5$) ori un număr redus ($k=1—12$) de mutații în cadrul unui limfocit stem medular mutant.

În urma inițierii unei mutații are loc emergența unui clon aberant de limfocite agresive, îndreptate împotriva unei celule-țintă.

Cînd mutațiile interesează mai mult decît un limfocit stem ($n\geqslant 2$), ori interesează o alelă pleiotropică, se ajunge la poliautoagresiune. Acestei baze genetice i se pot adăuga elemente de autoimunitate prin perturbație antigenică, ceea ce explică aspectul proteiform al bolii, asocieri de entități morbide, ori treceri dintr-o boală în alta.

Perioada dintre apariția clonului de limfocite agresive și apariția bolii se numește latență.

Poliautoagresiunea făcînd parte din marea grupă a bolilor cu determinism poligenic, iar bolile comune și autoimune supunîndu-se în prezent cu dificultate doar analizei matematice elaborate, studiul matematic al pantei de creștere, prin folosirea unui model de încadrare stochastică a bolii pe baza prevalenței de vîrstă și sex, ne-ar permite obținerea numărului de mutații la nivelul limfocitelor stem medulare, necesare inducerii bolii poliautoagresive.

Pe fundalul modificărilor primare limfoproliferative medulare, desfășurarea clinică și perturbațiile imunohumorale se exprimă prin grupări

Scanned with OKEN Scanner

ale condițiilor autoimune coexistente la același bolnav cît și în cadrul familiei sale.

Am semnalat aceste asocieri poliautoagresive, centrate constelativ pe anumite organe ori țesuturi, încă din 1972, fapt ce a fost confirmat în literatură în ultimii 3 ani (1300).

Constelația suprareno-tiro-gastrică grupează condițiile autoimune endocrine cu stomacul, incluzînd anemia pernicioasă, grupate în jurul suprarenalei.

Constelația plămîn-rinichi se exprimă prin nefropatii glomerulare cu mecanism autoimun îndreptat către membrana bazală glomerulară. Întrucît există comunitate antigenică între membrana bazală glomerulară și cea alveolară, poliautoagresiunea se exercită spre ambele organe.

Constelația țesut conjunctiv grupează de regulă situații cu anticorpi nespecifici de organ, procesul autoagresiv afectînd țesutul conjunctiv și muscular.

Constelația sînge cuprinde în primul rînd autoagresiunea îndreptată spre elementele figurate ale sîngelui, însă este implicată de obicei și în situațiile în care neoplazia limfoidă are mecanisme comune, asociindu-se cu autoimunitatea.

Constelația ficat grupează situațiile autoimune în care se exprimă reacții particulare ale gazdei față de virusul inductor de autoagresiune, interferînd pe o bună zonă comună constelația conjunctivă.

O utlimă constelație ocupă bolile autoimune ce-și manifestă poliautoagresiunea spre multe constelații, în egală măsură, cuprinzînd sindromul Sjögren, blocul cronic al cordului și îmbătrînirea.

Scanned with OKEN Scanner

Partea a II-a

I. CONSTELAȚIA SUPRARENO-TIRO-GASTRO-RECEPTOR ACh

BOALA AUTOIMUNĂ TIROIDIANĂ (BAIT)

Boala autoimună tiroidiană, termen operațional, înglobează tiroidita limfocitică și hipertiroidismul primar, condiții autoimune caracterizate etiologic, prin defecte familiale ale toleranței imunologice, cărora li se suprapun multipli factori moșteniți ori dobîndiți; clinic, prin evoluție în puseuri succesive cu oscilații funcționale variind de la hipertiroidism la mixedem, iar imunohistopatologic, prin infiltrații de foliculi limfoizi, modificări hiperplazice ori degenerative ale epiteliului glandular, scleroză și înaltă frecvență a autoanticorpilor tiroidieni. Caracterul autoimun al bolii, prevalent prin pierdere a toleranței imunitare, a cîștigat un puternic suport în modelul experimental pe șoarece, care a demonstrat lincajul perturbațiilor imunhistologice, de complexul major de histocompatibilitate.

MODELUL ANIMAL

I) Natural: 1) sușa „Obese" dezvoltă spontan tiroidita autoimună cu determinism genetic și asemănătoare bolii umane (991). Subpopulațiile de limfocite splenice, timice și humorale au tipuri de migrație similare cu ale păsării normale („White Lenghorn"), majoritatea lor avînd homing preferențial splenic. Toate cele 3 subpopulații limfocitare se localizează în infiltratele tiroidiene (187) și răspund la agenți exogeni prin producere de imunoglobuline antitireoglobulinice (1381).

Scanned with OKEN Scanner

Tiroidita a.i. spontană „Obese" e mediată de anticorpi deoarece bursectomia previne boala.

2) Şobolan (BUF) cu tiroidită autoimună spontană ce prezintă centri germinativi, asociaţi cu formă severă de boală şi titru înalt de anticorpi.

II) Experimental: 1) iepurele realizează tiroidita experimentală cu autoanticorpi antitiroidieni, ca rezultat al sensibilizării organismului la tireoglobulină (274). Ţesutul tiroidian patologic localizează complexul globulină-β_1C în foliculi. Serul, cît şi imunoglobulinele anticorpi (1084) ale iepurelui tiroidectomizat imunizat cu tireoglobulină, transferate în recipient singenic normal, determină leziuni de tiroidită autoimună.

2) Cobai: animalul imunizat cu extracte tiroidiene şi adjuvant Freund dezvoltă tiroidită autoimună, caracterizată imunhistologic prin infiltrate limfoide focale, cu prezenţa facultativă de anticorpi antitiroidieni (239). Tiroidita poate fi transferată la cobaiul normal prin limfocite vii ale donorului imunizat şi nu prin ser imun (785). Totuşi, transferul de anticorpi heterologi la cobai determină tiroidită cu infiltraţii interstiţiale datorită complexului cu tireoglobulina extrafoliculară eliberată din acini (mecanism III).

Tiroidita autoimună experimentală la cobai poate fi suprimată prin pretratament cu tireoglobulină emulsionată în AFI. Efectul supresor poate fi transferat prin lc şi nu prin ser (144).

3) Şobolani — tiroidita autoimună cu anticorpi antitiroidieni se dezvoltă spontan la 60% din şobolanii Wistor timectomizaţi şi iradiaţi, leziunile histologice fiind asemănătoare celor din B. Hashimoto. Şobolanii ce dezvoltă tiroidita a.i. severă, prezintă limfopenie şi deterioare funcţională a lc T (1085), cu răspuns scăzut la PHA (294).

Tiroidita limfocitică severă asociată cu hipotiroidism, survine la a VII-a generaţie (F7) de şobolani imunizaţi la fiecare generaţie cu streptococ A. Din acest foarte interesant experiment ce realizează tiroidită autoimună prin imunizare cu antigene netiroidiene, se conchide că cel puţin unele cazuri de boală Hashimoto, la om, ar putea rezulta în urma unui răspuns imun nespecific, adică prin hiperimunizare (1281).

4) Şoarecele — tiroidita autoimună experimentală a fost indusă prin injecţii cu tireoglobulină (Tg) emulsionată în AFC. Boala se caracterizează prin producere de anticorpi faţă de Tg şi infiltraţii de celule limfoplasmocitare la nivelul tiroidei. Susceptibilitatea de a face boala, cît şi severitatea tiroiditei sînt expresii fenotipice, cu determinism genetic lincat de CMH (1414).

Suşele sensibile au haplotipurile H-2, H-2^s, H-2^{kq} şi prezintă atît nivele înalte de anticorpi faţă de Tg, cît şi forme severe de tiroidită. În schimb suşele rezistente („poor responder") sau haplotipurile H-2^b şi H-2^q, produc cantităţi mici de anticorpi şi realizează inflamaţie redusă.

Şoarecele haplotip-H-2^a este un recombinat k-d, are nivele moderate de anticorpi şi infiltrate celulare de tip intermediar.

Inducerea bolii poate fi obţinută prin transfer adoptiv de limfocite T ale suşei H-2^k (1414).

Extinderea bolii autoimune este corelată intensităţii răspunsului imun faţă de Tg. Gradul intensităţii răspunsului imun are determinism genetic Ir 1, lincat CMH-H2.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea LPS în locul AFC reduce posibilitatea alterării self-determinanţilor Tg şi deci a inducerii autoimunităţii.

Genele ce controlează răspunsul imun, situate foarte aproape de locusul K reglează treptele iniţiale, adică recunoaşterea antigenului; în schimb, genele care guvernează mecanismul efector, răspunzător în cazul tiroiditei, de inflamaţia glandei (limfocite citotoxice, sinteza componentelor C′) se află în regiunea D.

Tiroidita autoimună poate fi reprodusă şi la şoarecii SMA, C3H Hl, C_{57}BL prin inoculări repetate lunar cu extract tiroidian singenic şi adjuvant polizaharidic din capsula Klebsiella pneumoniae. Leziunile tiroidiene constau din infiltrate limfoplasmocitare, cu pierderea arhitectonicii glandulare şi proliferare de ţesut fibros. Pe baze histologice se pare că IMC joacă rol în iniţierea şi menţinerea bolii, iar autoanticorpii o agravează (1424).

5) Porcul — tiroidita autoimună experimentală a fost indusă cu extract tiroidian omolog. Modificările glandulare sînt de tip degenerativ şi inflamator. Prezenţa anticorpilor în titru necorelabil modificărilor histologice sugerează un mecanism al bolii de tip IMC (1037).

6) Maimuţa splenectomizată, imunizată cu extracte tiroidiene în adjuvanţi, dezvoltă leziuni tiroidiene severe de tip fibros, cu deteriorare funcţională tiroidiană (43).

Eozinofilele sînt prezente numai în tiroidele animalelor cu leziuni tiroidiene şi autoanticorpi în titru înalt. Acumularea locală de eosinofile e legată de prezenţa limfocitelor în tiroidă şi de anticorpi circulanţi, sugerînd atît acţiunea factorului chemotactic eozinofil elaborat din limfocite T activate, cît şi mecanismul complexelor imune, tireoglobulină-anticorpi (1086).

CULTURI DE ŢESUT

În boala autoimună tiroidiană cît şi în sindromul poliautoagresiv constelativ tiroidian, testul de inhibare al migrării leucocitelor este pozitiv faţă de antigenul microsomal (1360). S-a constatat corelaţia strînsă a acestui test cu reactivitatea mitocondrială nespecifică de organe (ficat) şi titrul de anticorpi antitiroglobulinici.

Utilizarea în testul migrării leucocitare a extractului de tiroidă, antigenului de muşchi de ochi şi actomiozinei, au stabilit pozitivarea în s. Graves faţă de antigenul tiroidian; în oftalmopatia hipertiroidiană/eutiroidiană faţă de antigen de muşchi retrobulbar şi în oftalmia avansată faţă de actomiozină (624).

Atît limfocitele cît şi serul bolnavului (B. Hashimoto), în prezenţa C′, induc citotoxicitate asupra culturilor monostrat de celule tiroidiene. Cauze posibile:

- Lc T în contact cu antigenul ţintă din cultură (tiroida) se activează şi devine citotoxică.
- Mici cantităţi de anticorpi, sintetizaţi de lc B în culturi învelesc suprafaţa celulelor ţintă, făcîndu-le susceptibile celulelor K cu receptori Fc (CCDA).

Scanned with OKEN Scanner

■ Anticorpii şi antigenele tiroidiene formează complexe ce înarmează celulele K_{Fc+}, facilitînd aderenţa lor la celulele ţintă.

Limfocitele periferice în B. Hashimoto eliberează în culturi cantităţi apreciabile de anticorpi anti Tg şi antimicrosomali (778).

Studiul corelaţiei anticorpi antitiroidieni şi perturbaţiile tiroidiene la om a stabilit identificarea în BAIT a 6 sisteme antigen/anticorp organ specific, autoantigenele fiind prezente în glanda normală:

1. **Sistemul microsomal** (94, 1075). Autoantigenul este localizat în citoplasmă, intim asociat membranei lipoproteinice şi veziculelor microsomale, precursor al tireoglobulinei, abundent în glande tirotoxice şi dishormogenetice.

Autoanticorpul este IgG, fixator de C′, citotoxic faţă de celula tiroidiană în mediu de cultură, reacţionînd încrucişat organ specific, cu maimuţa.

Teste utilizate: imunofluorescenţă, RFC (36,77% în BAIT), hemaglutinare, RIA. În B. Hashimoto hipercelulară titrul anticorpilor este moderat, iar în forma fibroasă mult crescut.

2. **Sistemul antigen de suprafaţă (Fagraeus),** Anticorpul, IgG sau IgM, prezent în tiroidită şi tirotoxicoză, nu este corelat cu alţi anticorpi.

Teste: hemadsorbţie pe cultură monostrat tiroidiană, imunofluorescenţă.

3. **Sistemul tireoglobulină (1076).** Autoantigenul are 650 000 daltoni, constituie forma de depozitare a hormonilor tiroidieni, alcătuieşte 75% din coloid şi conţine tot iodul glandular. În interiorul celulei e hidrolizat şi eliberează T_3 şi T_4. Intră în circulaţie prin limfatice.

Autoanticorpul IgG≫IgA, specific de organ, nefixator C′, precipitant, reacţionează încrucişat cu maimuţa, prezent în 48,4% din cazuri în BAIT.

Teste: hemaglutinare (TRC), latex, precipitare în agar/imunofluorescenţă, RIA. TRC şi imunofluorescenţa detectează toate guşile Hashimoto şi 90% din cazurile de mixedem primar, 15% B. Graves, absent în tiroidita Hashimoto, pozitiv 90% în forma fibroasă cu TRC în titruri înalte. RIA: pozitiv 100% în B. Graves.

4. **Sistemul al doilea al coloidului acinar** (CA_2)

Autoantigen: prezent în 1% din proteinele coloidului tiroidian nu conţine iod, este cel mai imunogenetic autoantigen.

Autoanticorp: IgG≫IgA, organospecific, neprecipitant, nefixator C′.

Teste: imunofluorescenţă pe tiroidă fixată.

5. **Sistemul longacting stimulator** (LATS)

Autoantigen: component de membrană distinct de receptorul TSH acţionează prin cAMP, este absorbit de fragmente 4S în omogenate tiroidiene, fiind apoi eliberat la pH 3,5. Există o oarecare relaţie cu locurile sensibile faţă de TSH, în grăsimea retroorbitară, epididimară şi a cortico-SRN.

Autoanticorp: IgG, reacţionează încrucişat cu multe mamifere, niciodată cu pasărea ori peştele. Mimează efectul TSH; stimulează endocitoza mai mult decît oxidarea glucozei. Trece prin placentă şi poate da naştere temporar la tireotoxicoza neonatală. Este neutralizat biologic de anti-Ig.

Teste: RIA (şoarece Mackenzie); stimularea formării de coloid şi adenylciclază în cultură de tiroidă.

Scanned with OKEN Scanner

6. **Sistem stimulator tiroidă specific uman (AcTS).** Autoantigenul e component de membrană de suprafaţă alături de TSH şi LATS.

Autoanticorp: IgG, care nu acţionează încrucişat cu şoarecele. Are efect protector LATS, la pacienţi cu tireotoxicoză şi LATS negativ. Efect stimulator pentru tiroidă (782).

În tiroidita limfocitică aspectul lezional este caracterizat prin invazie de foliculi limfoizi secundari, care au caracter distructiv, ducînd, în timp, la înlocuirea elementelor glandulare prin ţesut fibros. Glanda poate compensa efectul distructiv prin formare de noi acini glandulari (metaplazie eozinofilică Asckenasy), care la rîndul lor stimulează imunologic, cu formare de noi centri germinali în glandă şi ganglioni. Ambele reacţii, regenerare glandulară-hiperplazie limfoidă, se traduc prin strumită şi nivel înalt de anticorpi antitiroidieni circulanţi.

Cu cît glanda regenerează mai slab, cu atît rezultă o mai rapidă înlocuire fibroasă, cu scădere a titrului de anticorpi, guşile mici Hashimoto (50% din cazuri), evoluînd spre forme atrofice asemănătoare mixedemului primar.

În restul cazurilor, procesul de distrugere/regenerare este în echilibru dinamic, existînd astfel o gamă nesfîrşită de nuanţe, de la focare limfocitare risipite, pînă la invazia completă.

Partenerii implicaţi în răspunsul imun (lc T şi B — autoantigenul tiroidian) realizează în BAIT cît şi în tiroidita a.i. experimentală tipuri patogenice imune (tip II—III—IV), cu interesarea sectorului humoral şi celular.

Prezenţa autoanticorpilor tiroidieni în titruri crescute constituie o dovadă atît a faptului că leziunile din BAIT sînt consecinţe ale autoagresiunii, cît şi a rolului direct jucat de aceste imunoglobuline.

Autoanticorpi antitiroidieni în titru înalt, fără boală clinică, indică existenţa unei infiltraţii limfocitare intraglandulare, adică tiroidită autoimună sublinică (1425).

Incidenţa lor crescută în BAIT, caracterul familial, persistenţa după tiroidectomie indică rolul lor patogen în recidive, iar prezenţa lor în distrofia endemică tireopată (DET) denotă rolul factorului autoimun în patogenia bolii (589).

Distrugerea arhitectonicii glandulare, scleroza extinsă din varianta fibroasă cu titruri înalte de autoanticorpi rezultă în mare măsură din depunerea de imunocomplexe în interiorul glandei. În plus, imunocomplexele circulante (487) pot arma celule K, inducîndu-le citotoxicitate faţă de celulele ţintă acoperite cu tireoglobulină.

În B. Hashimoto marea majoritate a limfocitelor sînt de tip B. Lc T se găsesc puţine în jurul epiteliului tiroidian (683).

Anticorpii, sau complexele imune, pot acoperi celulele ţintă, inducînd citotoxicitate limfocitelor (996).

Defectul central imunologic este deteriorarea sectorului limfocitar T (716). Fiecare tip de condiţie autoimună din cadrul BAIT (deşi înrudite strîns între ele) se datorează unor defecte separate, izolate, moştenite, ale supravegherii imunitare. Acest defect ar permite printr-una ori mai multe mutaţii somatice spontane secvenţiale la nivelul limfocitelor stem, apariţia unei (mai multor) clone de limfocite T antiself tiroidian, capabile inducerii răspunsului autoimun.

Scanned with OKEN Scanner

Şansa de a face o mutaţie spontană somatică este în fond predispoziţia genetică, tradusă prin accentuarea caracterului de metastabilitate a limfocitului stem medular, instabilitate corelabilă ca model radioactivităţii. Aceste mutaţii ce induc apariţia de clome T reactive antiself tiroidian, echivalează cu pierderea toleranţei imunologice faţă de aceste antigene şi permit cooperarea cu limfocitele B. Ele recunosc selful tiroidian, conducînd consecutiv la producere de imunoglobuline anticorpi antitiroidieni ce induc dezordinile autoagresive prin mecanismele amintite (II—III—IV). Această ipoteză se acordă cu conceptul că faţă de self, răspunsul este asigurat în mod normal numai de limfocitul B, limfocitul T fiind tolerat. Limfocitul B este ţinut în interdicţie de lc T prin controlul pozitiv, ori inabilitate de a coopera cu lc B.

În BH este posibil ca datorită marii susceptibilităţi la „zona joasă de toleranţă" indusă de micile cantităţi de Tg circulantă, lc B să explodeze cu titruri înalte de anticorpi, în momentul apariţiei unei defecţiuni parţial izolate ale lc T.

Hipertiroidismul Graves poate fi datorat unor defecte moştenite izolat, separate, strîns înrudite, ale supravegherii imunologice, probabil, prin defecţiunea lc T (1338).

Fiecare din aceste defecte ar putea permite apariţia unei mutaţii somatice, fie la nivelul lc stem, fie la precursorii T, urmate de clone self reactive interzise de lc T selfreactive.

Asemenea lc T pot interacţiona cu selfantigenul complementar în cadrul citotoxicităţii specifice T, ori pot coopera cu lc B apropriat generator de imunoglobuline anticorpi antitiroidieni.

O anulare a supravegherii imune poate surveni după un stress la o persoană cu defect izolat parţial (1338).

Componentele membranei tiroidiene constituie fracţiunea cea mai importantă ce acţionează ca stimul antigenic faţă de lc bolnavului Graves, care produce imunoglobulină stimulatoare a tiroidei (1242). Asemenea imunoglobulină (IST) este prezentă în B. Graves în 93%, în oftalmia bazedoviană în 63% şi în procente mai mici în Boala Addison idiopatică, diabet zaharat juvenil, S. Sjögren. În alte boli autoimune semnificaţia anticorpului antitiroidian este un simptom în cadrul poliautogresiunii (1229).

Hipertiroidismul şi oftalmopatia trebuie considerate boli autoimune separate (1355).

Oftalmopatia Graves (OG) este o aberaţie imună (629), în care vătămarea celulei musculare e de natură autoimună, mediată celular şi care poate fi de două tipuri:

- Celule K ce reacţionează cu complexe imune Tg-anti Tg pe suprafaţa celulei musculare a ochiului, realizînd CCDA.
- Limfocite T sensibilizate ce acţionează cu Tg pe suprafaţa celulei musculare a ochiului, fiind posibil un rol antigenic al proteinei de membrană a celulei musculare (697), realizîndu-se citotoxicitate specifică tip lc T_k.

Perturbarea toleranţei lc T poate avea loc cel mai frecvent prin clone postmutaţionale de lc T ce recunosc selful tiroidian, dar poate apare şi după imunizare cu tireoglobulină heterologă printr-un mecanism cross-reactant, de activare a unor limfocite T antitireoglobulină, ce pot coopera cu lc B antiself tiroidian. Alteori e posibil ca o deteriorare a sectorului T

Scanned with OKEN Scanner

să nu fie capabilă de clearance imunologic față de nonself, permițînd acumulare de endotoxine bacteriene cunoscute a fi abile să șunteze cooperarea T—B și să capaciteze limfocitele B în anticorposinteză față de self antigene.

Studiile genetice și stochastice duc la concluzia că dezordinele autoimune tiroidiene sînt cauzate de un defect familial al torelanței imunologice (524), la care se adaugă factorii numeroși, moșteniți ori dobîndiți. Astfel:

Aspectul familial al BAIT este exprimat prin: concordanță crescută la monozigoți față de dizigoți; prezența la congeneri a unei condiții autoimune tiroidiene, ori a modificărilor biologice caracteristice probandului, prin titru crescut în AAAT; tendință la autoimunitate transmisă de la amîndoi părinții; asocieri cu alte boli autoimune din constelația tiroidiană; creșterea riscului la îmbolnăvire funcție de gradul de rudenie și de gravitate a formei de boală a probandului și invers proporțională cu vîrsta acestuia; asocierea AAAT cu aberații cromosomiale.

Studii stochastice în BAIT au constatat că prevalența de vîrstă crește cu vîrsta, remarcîndu-se frecvent deosebiri legate de sex, iar analiza curbei de creștere a sugerat că procesul de boală este inițiat la indivizi predispuși prin apariția de mutații somatice spontane în limfocite stem (169).

Patologia autoimună tiroidiană se manifestă în mai multe sindroame clinice bine definite, clasificarea imunologică recunoscînd două grupuri: tiroidita limfocitică și hipertiroidism primar (B. Graves). Tiroidita limfocitică la rîndul ei poate fi difuză ori multifocală și focală.

I. TIROIDITA LIMFOCITICĂ DIFUZĂ

În cadrul acestei situații de boală se recunosc:

1. B. HASHIMOTO (GUȘA LIMFOMATOASĂ)

Are două variante (tabel 7—8) hipercelulară-oxifilică sau neoxifilică — și fibroasă.

2. FORMA ATROFICĂ

Tiroidita limfocitică atrofică poate îmbrățișa o formă ușoară sau severă (mixedem primar) (b. adultului).

II. TIROIDITA FOCALĂ

Poate fi întîlnită în tirotoxicoză, carcinom papilar și gușa coloidă.

În **tiroidita limfocitică** (tabel 7, 8) există o gradație continuă atît în ce privește intensitatea debutului, a progresiunii cît și a formei de boală,

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 7

Boala Hashimoto (guşa limfomatoasă) — forma hipercelulară

Anatomic	Tiroidă elastică, simetrică, rar nodulară
Histologic	Tiroidită focală, metaplazie eozinofilică, foliculi limfoizi secundari (limfocite > plasmocite), acumulare eozinofilică
Clinic	eutiroidism, rareori pseudohipertiroidism
RIC	normală sau ↑ (suprimare cu T_3, Test Werner +)
Autoanticorpi	faţă de ag microsomal (RFC) ↑ şi antigen coloidal 2
Genetice	agregare familială cu condiţii autoimune constelative SRN — Tiroidă — Stomac
Hipergama-globulinemie	+
Sex	F > B
Vîrsta	> 40
Dg. dif.	Tiroidită Quervain Strumită coloidală

de la cazuri asimptomatice (revelate prin mixedem după eventuala ablaţie a guşei), pînă la forma extensiv fibroasă, Hashimoto, ori a formei atrofice severe ce echivalează cu mixedem.

TABEL 8

Boala Hashimoto (guşa limfomatoasă), forma fibroasă

Anatomic	tiroidă dură, voluminoasă
Histologic	fibroză, foliculi limfoizi secundari (plasmocite-limfocite)
Clinic RIC Autoanticorpi Hipergama-globulinemie T_3 Dg. dif.	adesea hipotiroidism normală sau ↓ faţă de tireoglobulină (TRC) şi antigen coloidal 2 + ↓ cancer tiroidian = scintigrafie S. Riedel = fibroză retroperitoneală, mediastinală

Scanned with OKEN Scanner

În afara situațiilor cu debut subacut și evoluție rapidă spre hipertiroidie, B. Hashimoto evoluează în puseuri succesive, expresie a balanței între procesul regenerativ glandular și hiperplazia limfoidă, cu hipotiroidism mai mult ori mai puțin marcat, existînd o gradație continuă a intensității și progresiunii bolii, de la cazuri asimptomatice pînă la forme severe de mixedem, activarea bolii fiind de obicei legată de menopauză.

Ca incidență, forma hipercelulară este comună, se prezintă cu gușă mică-moderată, elastică, uneori dolentă, iar funcția tiroidiană este normală, răspunzînd la tiroxină, de obicei cu ușoară reducere a gușei. Forma fibroasă este întîlnită rar, caracterizîndu-se prin gușă voluminoasă neregulată, dură, indolentă, acompaniată de hipotiroidism și rezistență la tiroxină.

Trăsături paraclinice: radioiodocaptarea (RIC) crescută în fazele precoce marchează scădere în paralel cu evoluția spre hipotiroidism. Testul Werner diferențiază B. Hashimoto cu RIC crescută de hipertiroidie, avînd acțiune supresivă în prima afecțiune.

Scintigrame cu ^{131}I urmată de ^{75}Se, pot evidenția distribuția procesului (difuză ori focală) permițînd diagnosticul cu cancerul tiroidian.

B. Hashimoto se întovărășește întotdeauna de prezența anticorpilor antitiroidieni, tipul de anticorpi depinzînd de variante histologice (1159): forma fibroasă are titruri înalte de precipitare, TRC, RFC, C2A, gușă fermă, infiltrație prevalent plasmocitară, hipotiroidism preferențial la bărbați; forma oxifilă, predomină la femei, eutiroidiană, cu debut pseudotirotoxicozic, gușă asemănătoare formei coloide, RIC supresabilă cu T_3 (test Werner), metaplazie eozinofilică a celulelor epiteliale (Askenasy), centri germinali, infiltrație prevalent limfocitară, titruri crescute de anticorpi microsomali (RFC); test imunofluorescență; C2A pozitiv.

Formele avansate, cu distrucție, nu dezvoltă titruri înalte de anticorpi. Puțini bolnavi (5%) au anticorpi detectați doar prin imunofluorescență și RIA, diagnosticul diferențial făcîndu-se cu tiroidita neprogresivă din gușa coloidă.

Testul de inhibare al migrării leucocitelor, față de microsomi tiroidieni, este mult accentuat în B. Hashimoto, corelat cu titru înalt de autoanticorpi circulanți și efect citopatic al serului bolnav asupra culturii monostrat tiroidian, confirmînd alterarea citotoxică de către anticorpi (392).

Procesul autoimun inhibă intratiroidian sinteza hormonului tiroidian. Dexametazonul depresează procesul autoimun și stimulează sinteza hormonală (1408).

În unele cazuri de B.H., s-a detectat anticorp anti T_4 (tiroxină) fie prin RIA, fie prin analiză de legare a proteinei competitive (138, 585).

2. TIROIDITA ATROFICĂ (tabel 9)

a) Forma severă se întovărășește de mixedem sever și anticorpi antitiroidieni în 90% din cazuri.

b) Forma ușoară este cea mai comună formă de tiroidită autoimună, întîlnită la 4% din femeile de vîrstă medie, alcătuind așa-numita „low reserve thyroid", caracterizată clinic prin simptomatologie de mică intensitate, cu ușoară creștere de TSH, cu aspect eutiroidian, fatigabilitate, uscăciunea pielii, pierderea părului, cîștig ponderal.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 9

Tiroidita atrofică severă (mixedem primar)

Clinic	Hipotiroidism
Strumită	↓
RIC	↓
Autoanticorpi antitiroidieni, față de antigene diverse=	(99%) ↑
PBI	<3,5 μg/100 ml ↓
T3 seric	↓
T4 seric	↓
Colesterol seric	↑
Lipide serice	↑

Paraclinic: se cercetează T_{3-4}, anticorpii antitiroidieni, PBI (iod proteic plasmatic). Se pot întîlni diverse situații:

- testul cu anticorpi antitiroidieni pozitiv, PBI<3,5 μg/100 ml; se începe tratamentul;
- testul cu anticorpi antitiroidieni pozitiv, PBI normal, TSH seric ridicat, necesită test TRH (în „low reserve"). După test TRH, există la 30′ o eliberare excesivă de TSH, cu o creștere susținută în ser timp de 2 ore.

În deficiența tiroidiană, cea mai sensibilă probă o constituie testul radioimun, care stabilește nivelul T_3, (n=800—1 600 pg/ml).

II. HIPERTIROIDISMUL PRIMAR

Hipertiroidismul primar (tabel 10) boală a receptorului TSH, este considerată dezordine autoimună primară din următoarele considerente:

- Incidență familială crescută cu B. Hashimoto și mixedemul.
- Asociere cu boli autoimune (anemie pernicioasă, miastenie, PTI, hepatită lupoidă, LES, PR, S. Sjögren, AHAI, vitiligo), ori autoanticorpi diverși.
- Prezența de autoanticorpi antitiroidieni în 85% din cazuri (TRC, imunofluorescență, RFC etc.).
- Predispoziție familială la B. Graves.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 10

Hipertiroidism primar

Histologic	Infiltrate limfoplasmocitare fibroză regenerare epitelială
Clinic	Hipertiroidism, exoftalmie ↑ (20%) mixedem pretibial vitiligo
Strumita	↑
RIC	↑
Autoanticorpi față de antigene diverse (TRC, imunofluorescență, RFC)	↓ (85%)
PBI	>9 μg/100 ml ↑
T3 seric	↑
T4 seric	↑
Antigen „I" eritrocitar	N
Dg. dif.	Adenom toxic

■ Predispoziție familială la autoimunitate (boli autoimune, autoanticorpi, anomalii cromosomiale, autoimunitate tirogastrică).

■ Markeri genetici tip HLA B_8, Dw3.

Factorii predispozanți pentru recăderi în boala Graves, după tratament cu antitiroidiene sînt: tipul HLA-DRW3 și nivelul crescut de anticorpi față de receptorul TSH.

■ Interrelații ale factorilor ce predispun la B. Graves: relația HLA-B_8, Dw3 cu autoimunitatea tiroidiană, ori a bolilor din cadrul autoimunității tirogastrice.

■ Genetica b. Graves de tip multifactorial (405).

■ Tiroidita limfocitică focală este prezentă în toate glandele tirotoxice, cît și în hiperplazia timică.

În timp ce tiroidita limfocitică tip Hashimoto ori cea atrofică e prevalentă la femei după 40 de ani, tiroidita limfocitică focală cu tirotoxicoză afectează ambele sexe și vîrste variate și în marea majoritate a cazurilor este minimă, acompaniată de semne minore clinice și anticorpi cu titru coborît.

Numai 18% din cazuri dezvoltă anticorpi antitiroidieni cu titru înalt, prezentînd tabloul clinic al bolii Graves. Evoluția clinică cu exacerbări și remisiuni, acompaniate de creșteri și coborîri ale titrului RFC este

expresia leziunilor histoimunopatologice de la nivelul glandei, adică al jocului infiltrate limfoido-plasmocitare, invazie fibroasă și regenerare epitelială. Uneori evoluția e caracterizată prin extinderea foliculilor limfoizi ducînd la hipotiroidism (de unde tratamentul preferențial cel clinic și radioactiv față de chirurgical) cu creștere mare a titrului anticorpilor. Alteori (20% din cazuri), se asociază exoftalmia endocrină, miozita oculară autoimună, datorată unei Ig distincte de LATS, ce determină legarea țesutului retroorbitar de fragmente TSH cu proprietăți exoftalmologene. Și în exoftalmia oftalmică anticorpii se află în titru foarte crescut, incluzînd anticorpi precipitanți.

Imunoglobulinele din serul bolnavilor cu afecțiuni autoimune tiroidiene sînt dotate cu abilitatea de a se lega cu situsurile receptorului pentru tirotrop (TSH).

■ Tiroida este stimulată în hipertiroidismul primar de LATS, imunoglobulină G policlonală, secretată de limfocite tiroidiene.

Este prezent în 20—24% în serul tirotoxic, în titruri foarte înalte la bolnavul refractar la ^{131}I și cu mixedem pretibial. Se combină cu un situs apropiat de al TSH pe suprafața celulei tiroidiene și activează adenylciclaza sistemului cAMP. Legarea sa de microsomii tiroidieni este blocată de LATS protector.

■ Prezența AcTS (anticorp stimulator al tiroidei) care reacționează încrucișat cu antigene tiroidiene neumane (1434).

■ Detectarea cu aglutinine reci a unei densități joase a antigenului „i" la nivelul membranei limfocitelor periferice, atît în B. Graves cît și în leucemia limfatică cronică poate fi corelată cu agregarea acestor două boli, cu puternică nuanță imunologică, atît la bolnav cît și familial.

Cele două afecțiuni se deosebesc din punctul de vedere al antigenelor de membrană eritrocitară prin creșterea densității antigenului I în leucemia limfatică cronică și păstrarea de valori normale în B. Graves.

■ Prezența factorului reumatoid în 61% în B. Graves (1130).

■ Faptul că antigenul de pe țesutul tiroidian uman, în BAIT, poate declanșa inhibiția aderenței leucocitare, sugerează că fenomenele imune observate în boala Graves sînt rezultatul unei alterări a sistemului imun și nu a modificărilor tiroidiene (1185), autoimunitatea inițiindu-se așadar prin pierderea toleranței imunologice (1185).

BOALA LUI ADDISON IDIOPATICĂ (BAI)

SIN. SUPRARENALITA AUTOIMUNĂ SAU HIPOSUPRARENALISM PRIMAR (tabel 11)

Spre deosebire de suprarenalita tuberculoasă, varianta idiopatică a bolii lui Addison, sau suprarenalita autoimună, prezintă o predispoziție remarcabilă de a se asocia cu alte condiții patologice autoimune specifice

TABEL 11

Boala Addison idiopatică

Histologie	reducere de volum a glandei CSRN, dezorganizarea arhitectonicii tristratificate, infiltrate limfoplasmacitare
Clinic	slăbiciune, pigmentaţie, hipotensiune arterială, anemie, vitiligo, deteriorare minimă medulo SRN, amenoree 25%
Etiologic	elemente nule pentru: tbc, hemoragii, metastaze tumorale, sclerodermie
Sex	F > M
Genetic	agregare familială şi la bolnav, cu condiţii autoimune din constelaţia CSRN—Tiroidă—Stomac
Corticosteroizi fluorescenţi plasmatici	
răspunsul la Tetracosactrin	< 25 µg/ml
ACTH seric	↑
Autoanticorpi anti CSRN	femei 66%, bărbaţi 33%
Anticorpi anticelule steroide	↑
Na+	↓
Cl−	↓
K+	↑
17 K Steroizi în urină	↓
Hidroxizi cortico steroizi în urină	↓
Neutrofile	↓
Limfocite	↑
Dg. dif.	forme primare şi secundare de insuficienţă CSRN

de organ (593): BAIT, anemia pernicioasă, hipoparatiroidismul idiopatic, diabetul zaharat, insuficienţa gonadică prematură.

În aceste coincidenţe, sau asocieri autoimune, trebuie precizat dintr-un început că suprarenala ocupă o poziţie crucială, participînd quasiobligatoriu în procesul patogen.

Astfel, bolnavii cu B. Addison idiopatică demonstrează în mod major anticorpi anti SRN şi mai puţin faţă de constituenţi antigenici comuni SRN şi altor celule steroidice aflate în gonade, ori placentă.

Nu se cunoaşte cauza, graţie căreia BAIT, AP, diabetul zaharat se asociază atît de frecvent cu Boala Addison idiopatică şi de ce BAI e atît de rară la bolnavii cu aceste boli. De îndată ce un bolnav are posibilitatea de a face anticorpi anti SRN, are mare şansă de a elabora anticorpi faţă de tiroidă, celule gastrice, factor intrinsec, paratiroidă şi alte celule producătoare de steroizi, în timp ce o persoană care face anticorpi faţă de

Scanned with OKEN Scanner

tiroidă are şansă crescută de a elabora anticorpi anticelulă gastrică, dar mai puţin faţă de SRN, paratiroidă, celule steroidice.

Faptul că BA tbc nu este însoţită de alte boli autoimune şi nici de anticorpi înseamnă că apariţia autoimunităţii în tipul idiopatic nu se datorează alterărilor SRN, deci distrucţiei de glandă (neoantigene). Mai mult, asocierea frecventă cu alte boli ori condiţii autoimune sugerează că BAI aparţine unui grup de dezordini în care trăsătura fundamentală este autoimunitatea organ specifică, anomalie legată mai degrabă de recunoaşterea antigenelor proprii de către sistemul imunologic, decît de o mutaţie ori alterare a constituenţilor tisulari, care să-i facă antigenici (neoantigene). Dezordinea imunologică ar putea fi descrisă ca o dezordine a toleranţei imune, care e caracterizată prin formare de autoanticorpi predominent specifici de organ.

În B.A.I. au fost descrişi foliculi germinali în măduva timică (82) la 42,8% cazuri, ce ar putea avea legătură cu toleranţa imună perturbată, sau cu formarea de autoanticorpi (41).

Imunohistopatologie:

■ Înlocuirea arhitectonicii tristratificate printr-o zonă dezorganizată cu insule risipite de celule corticale, ţesut fibros şi foliculi limfoizi, cu reducere de volum a glandei.

■ În suprarenalita imunologică se găsesc prezenţi în ser, titruri crescute de anticorpi anti SRN în 65% cazuri (femei>bărbaţi) contrastînd cu absenţa lor în B. Addison tuberculoasă. Aceasta demonstrează că distrugerea glandei nu generează apariţia de anticorpi.

Incidenţa redusă a anticorpilor anti SRN la martori ori bolnavi de alte afecţiuni autoimune se corelează cu procentajul scăzut de suprarenalită focală găsit la necropsiile unui mare număr de martori (1,8—2,4%).

■ Existenţa unei hipersensibilităţi de tip tardiv a fost demonstrată prin testul de inhibare a migrării leucocitelor, în special la bărbaţi, contrastînd cu prevalenţa de sex a bolii şi a anticorpilor circulanţi (F>B).

■ Sînt cunoscute asocieri ale anticorpilor anti CSRN cu hiperplazie glandulară şi infiltraţii limfocitice, traducîndu-se clinic prin oscilaţii funcţionale de la hiper la hiposuprarenalism într-o manieră asemănătoare evenimentelor petrecute în autoimunitatea tiroidiană sugerînd posibilitatea existenţei unui factor de tip LATS în unele forme ale sindromului Cushing şi deci şi de existenţa unei boli de receptor la nivelul CSRN.

Antigenele interesate în procesul autoimun sînt localizate în citoplasmă, în microsomii celulari din cele 3 zone ale corticosuprarenalei.

Model animal: experimental

1. Cobai — inocularea de omogenat de ţesut suprarenal omolog, cu adjuvant Freund, determină leziuni specifice (1407) şi 3—4 autoanticorpi antisuprarenală distincţi, decelaţi prin RFC şi TCR. Separarea autoanticorpilor s-a realizat prin tehnica de precipitare.

Anticorpii detectaţi prin imunofluorescenţă sînt şi cross reactanţi faţă de celule interstiţiale ovariene, testiculare, spermatozoizi şi precursorii lor.

Scanned with OKEN Scanner

2. Şobolan — se obţine tablou histologic şi biochimic după inoculare de ţesut izo-omolog+adjuvant, cît şi după transfer pasiv de limfocite de la animalul imunizat, în recipient singenic normal.

Studiile microscopoelectronice şi autoradiografice au stabilit că boala e iniţiată de limfocite ce vin din sînge şi eliberează factorii chemotaxici ce recrutează monocite. Leziunile tisulare constau din aglomerări limfocitare, ischemie şi depunere de fibrină, tablou superpozabil celui întîlnit în encefalomielita autoimună.

Se presupune că mecanismul autoimun are rol în patogenia B.A.I. operînd prin citotoxicitate mediată de limfocite, dependentă de anticorpi, ori prin citotoxicitate directă a limfocitelor (II—VI).

Studii genetice

B.A.I. este adesea familială (477), cu caracter genetic recesiv autosomal (în special cînd apariţia bolii are loc sub 20 ani), fiind descrisă la gemeni.

Asocierea cu hipotiroidismul (S. Schmidt) este frecventă, cu caracter probabil recesiv autosomal (123).

Bolnavii cu B. Hashimoto şi autoanticorpi anti SRN au o rezervă funcţională bună CSRN, prin nivele normale de 11 hidroxicorticosteroizi, după stimularea cu ACTH.

B.A.I. solitară, hipoparatiroidismul autoimun solitar, cît şi apariţia lor simultană, au incidenţă familială, cu caracter recesiv autosomal (458). Asocierea cu hipoparatiroidismul autoimun, cu incidenţă egală la ambele sexe, iar pentru alţi autori cu preponderenţă la femei (578), face legătura genetică între BAI şi hipoparatiroidismul imun.

Cînd hipoparatiroidismul autoimun e asociat cu B.A.I. creşte incidenţa şi altor dezordini autoimune (AP, moniliaza, BAIT, diabet zaharat).

Asocierea B.A.I. cu hipoparatiroidismul primar şi diabetul zaharat are loc la o vîrstă tardivă şi predomină la femei.

Pacienţii cu hipoparatiroidism autoimun şi anticorpi anti SRN dezvoltă cu timpul, suprarenalita autoimună.

Autoanticorpii de tip IgG pot trece bariera placentei, intrînd în circulaţia fetală. Totuşi, copiii născuţi din mame cu B.A.I. cu titruri înalte de autoanticorpi anti SRN pot fi normali.

Plan de investigaţii

Slăbiciune, pierdere a greutăţii corporale, anorexie, pigmentaţie, hipotensiune arterială, vitiligo.

↓

Corticosterozi fluorescenţi plasmatici

↓

ACTH (n=8—10 pg/ml)

↓

răspuns plasmatic al corticosteroizilor fluorescenţi plasmatici la Tetracosactrin, 3 zile la rînd.

↓

<25 mg/100 ml

↓

DG. Hiposuprarenalism

Scanned with OKEN Scanner

Stabilirea diagnosticului de Hiposuprarenalism primar (B.A.I.)

B. Addison:	tbc. (20%), autoimună (79%), infarct (1%), cancer (1%), iradiere (1%)
B. Addison idiopatică: ■	2—76 ani (decada maximă 4—5); F/M=2,5/1; deterioare maximă a medulo SRN spre deosebire de tbc.

■ Elemente nule pentru tbc.

■ Detectare de anticorpi anti : SRN, gonade, tiroidă, stomac, paratiroidă.

■ Stabilirea condiţiilor autoimune asociate şi a formei clinice a acestora. Dat fiind evoluţia caracteristică în salturi, sînt necesare studii verticale.

Tratamentul va fi început înaintea deteriorării totale a organului.

De asemenea, apariţia anticorpilor anticelulă steroidică are o mare importanţă, din cauza deteriorării ovariene în viitorul apropiat, legat de o eventuală graviditate.

INSUFICIENŢA GONADICĂ PRIMARĂ PREMATURĂ FEMININĂ

Este caracterizată prin nivele estrogenice coborîte seric, titruri înalte gonadotrofinice şi amenoree. Incidenţa amenoreii în cursul bolii Addison este de 25%.

Amenoreea intră în consideraţie la o durată de peste 6 luni; poate fi primară (fără menarhă) ori secundară (menarha a fost normală).

În situaţia de suprarenalită autoimună, cu insuficienţă gonadică primară sînt prezenţi anticorpi reactanţi faţă de celule steroidice ale suprarenalei, ovarului, placentei, testicululuí. Asemenea anticorpi au fost detectaţi, şi în hipoparatiroidismul idiopatic, boala Cushing, rude de grupul I ale bolnavilor cu B. Addison idiopatică, bărbaţi cu hiposuprarenalism primar şi niciodată la loturile de control martori în amenoreea neasociată suprarenalitei autoimune, ori datorată disgeneziilor gonadale cu anomalii cromosomiale.

Există o varietate de anticorpi ce reacţionează atît cu diferiţi constituenţi ai celulelor steroide din gonade şi placentă, cît şi cu antigene ale CSRN (40) din zona glomerulară şi fasciculată.

Unii anticorpi, ce reacţionează cu celule steroide ovariene şi suprarenale, nu reacţionează cu cele testiculare şi placentare.

Se subliniază însă, că o reacţie imunofluorescentă cu celule steroide extra suprarenale poate fi anulată de absorbţia prealabilă cu extract de suprarenală; în schimb, extractele de ovar-testicul-placentă nu absorb anticorpi reactivi faţă de CSRN.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi bolile autoimune din constelaţia tiroidei se caracterizează prin autoanticorpi organospecifici, anticorpii anticelule steroide nu sînt organospecifici, ci reacţionează cu antigene specifice ale celulelor din cortexul SRN, gonade ori placentă.

Vîrsta pacientelor la declanşarea amenoreei e legată de momentul apariţiei suprarenalitei autoimune.

Ambele boli sînt legate patologic, mecanismul autoimun constînd în anticorpi ce sînt împărţiţi ca activitate între SRN şi ovar, precum şi din predispoziţia de a se asocia cu condiţii autoimune tiroidiene şi hipoparatiroidiene.

Substratul histologic permite o analogie cu al patologiei tiroidiene autoimune, prin amestecul în variate procente a infiltraţiilor limfoide şi a invaziei scleroase, cu aspecte limită de ovarită fibroasă şi ovarită limfocitică.

O asociere frecventă a suprarenalitei imunologice cu BAIT o realizează sindromul Schmidt. Incidenţa crescută a tiroiditei cronice subclinice reflectată prin titru crescut de anticorpi citoplasmatici antitiroidieni, cu infiltraţie limfocitară difuză ori foliculi limfoizi, cu distrugere a acinilor, eozinofilie, creştere a nivelului seric de TSH, în B. Addison idiopatică, contrastează cu lotul de control de aceeaşi vîrstă şi sex, din hiposuprarenalismul tbc.

HIPOPARATIROIDISMUL IDIOPATIC

Afecţiune preferenţială a copilăriei, survenind egal la ambele sexe, asociată frecvent bolii Addison idiopatice.

Asocierea cu alte condiţii autoimune (amenoree primară, diabet zaharat, anemie pernicioasă), prezenţa de anticorpi antiparatiroidieni (38%) şi a altor anticorpi organospecifici (gastric, tiroidian, suprarenal), incidenţa crescută a anticorpilor anticelulă SRN şi steroidă, fără alte manifestări ale bolii suprarenale, ori gonadice, precum şi prezenţa de anticorpi antiparatiroidă în B. Addison idiopatică (26%) în BAIT (12%, faţă de normali 6%) permit încadrarea hipoparatiroidismului idiopatic în constelaţia suprarenalei.

Imunhistopatologie:

1. Infiltraţie limfocitară şi atrofie glandulară.
2. Anticorpi antiparatiroidă reactivi faţă de hormonul paratiroidian, suprarenală, ficat şi rinichi. Antigenele corespunzătoare anticorpilor antiparatiroidă aparţin glandei normale, nu a celei adenomatoase (600).

Model animal — experimental: **cîine şi şobolan.**

S-a realizat hipoparatiroidismul izoimun prin injectări repetate de ţesut paratiroidian omolog, cu caracteristici histologice şi serologice.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii cu B. Addison idiopatică există o înaltă incidență a gastritei atrofice, cu creștere a anticorpilor față de celule parietale gastrice și de factorul intrinsec, primii fiind corelați cu gastrita atrofică, iar ceilalți cu aclorhidrie și malabsorbție a vitaminei B_{12} de tip anemie pernicioasă (821).

Anemia pernicioasă poate preceda ori urma insuficiența CSRN.

A fost citată reversibilitatea aclorhidriei la bolnavi cu boala Addison idiopatică, prin tratament steroidic.

Alte boli asociate bolii Addison idiopatică: boala Schilder, paraplegia spastică, scleroza diseminată, miastenia, sindroame bronchoobstructive, hepatita cronică, boala coeliacă, nefropatii glomerulare, candidoza mucocutanată, poliartrita reumatoidă, vitiligo, anemia hemolitică autoimună.

Prezența de autoanticorpi, specifici de specie, îndreptați față de receptorul hormonal paratiroidian (619) în hiperparatiroidismul secundar, constituie încă un exemplu de boală autoimună a receptorilor (ca și B. Graves, miastenia gravis, diabetul zaharat, unele forme de B. Addison idiopatică, schizofrenie și B. Parkinson). În această boală autoimună a receptorilor poate avea loc fie o modificare a afinității anticorpului față de receptorul pentru hormon (sau neurotransmițător), fie o reducere a concentrației receptorilor, ambele mecanisme fiind cu caracter autoimun.

POLIENDOCRINOPATIA JUVENILĂ

Constituie un exemplu net de poliautoagresiune, caracterizată prin trăsături clinice caracteristice autoimune, prevalență de vîrstă și sex (F>M), cronologie a simptomelor, factor genetic (transmitere autosomală recesivă), infiltrate limfoplasmocitare, defecțiune a imunității mediate celular, multipli autoanticorpi.

Centrarea poliautoagresiunii constelativ endocrine este pe suprarenală (761), tiroidă, celule producătoare de hormon steroid și antigen anterohipofizar. Au loc depozitări limfocitare în hipofiza anterioară, SRN, tiroidă, cu anticorpi anti CSRN, antitiroidă, anticelule hormon steroid (StH) (761).

Asocierea cu vitiligo este extrem de frecventă (1300).

INFERTILITATEA AUTOIMUNĂ

Este un termen operațional incluzînd condiții autoimune experimentale și patologice umane, realizînd la bărbat aglutinarea cu imobilizare a spermatozoizilor sau incapacitatea acestora de a adera la ovul, iar la femei

Scanned with OKEN Scanner

fie izoimunizare faţă de spermatozoizi cu obţinerea aceloraşi efecte ca în cazul infertilităţii masculine, ori autoimunizare cu anulare funcţională a hormonilor progestativi, a endometrului progestaţional sau inducere a menopauzei premature.

Reproducerea este un fenomen complex, susceptibil a fi interferat de mecanisme autoimune în numeroase locuri. Declanşarea acestor mecanisme poate fi promovată în situaţii iatrogene ca vasectomia ori terapia hormonală, de procese inflamatorii, de reacţii încrucişate cu alte autoantigene (creier) ori mutaţii la nivelul limfocitului stem.

INFERTILITATEA MASCULINĂ

MODEL ANIMAL EXPERIMENTAL: ORHITA AUTOIMUNĂ EXPERIMENTALĂ (OAE)

Orhita autoimună experimentală este un model de boală autoimună specifică de organ, obţinută la diverse animale, dar în special la cobai, prin injectarea de spermatozoizi ori omogenat de ţesut testicular omolog emulsionat în adjuvant, constînd din leziuni testiculare şi aspermatogeneză. Aspermatogeneza autoimună se acompaniază de nivel crescut de beta 2 microglobulină în fluidul seminal (1116), anticorpi aglutinanţi, fixatori de complement şi de anticorpi citotoxici, leziunile rezultînd din reacţia imună specifică îndreptată faţă de antigene spermatozoice.

Răspunsul autoimun are loc prin deteriorarea protecţiei asigurate de bariera fiziologică sînge-testicul şi se produce printr-o adecvare calitativă şi cantitativă faţă de antigenele vulnerate.

Antigenele apar în spermatocit şi cresc cantitativ odată cu maturaţia spermatozoizilor, relevîndu-se la cobai 4 autoantigene izolate (1284). Există reactivitate încrucişată între fracţiuni testiculare, corpul galben şi creier, putîndu-se induce orhita autoimună cu omogenat de creier.

Autosensibilizarea spermatozoizilor este oprită la animalul intact de către bariera peritubulară ce barează trecerea antigenului spre centrii imunologici şi sechestrează spermatozoidul la răspunsul alergic aferent (indus experimental faţă de antigenul spermatic) (614). Bariera este însă mai puţin eficientă la nivelul rete testis şi ductului aferent, ce pot fi mai lesne invadaţi decît tubii seminiferi, atît de anticorpi cît şi de celule imune transferate pasiv (1110).

Permeabilitatea diferită a barierei imune explică de ce la nivelul ductelor aferente are loc reacţia alergică iniţială (1344), care se extinde ulterior spre corpul testicului (1336).

La nivelul tubilor seminiferi se constată doar o schiţare de infiltraţie de macrofage, eozinofile, limfocite, în schimb ductele aferente oferă o burare cu asemenea celule.

Diferenţa tabloului histologic se datorează ori unor tipuri deosebite de mecanism imun (1298), ori deosebirilor anatomice vasculare imunologice.

Imunizarea activă cu autoantigene duce la infiltraţie accentuată limfoplasmocitară, în timp ce imunizarea pasivă cu antiser faţă de antigenele

Scanned with OKEN Scanner

testiculare nu determină infiltrație de celule (1334). Transferul pasiv de antiser antispermă nu determină leziuni de orhită autoimună decît asociat adjuvantului, care prin mărirea permeabilității la nivelul sînge-testicul declanșează reacție imună de tipul orhitei (1228).

A fost izolat din testiculul de iepure un autoantigen (RSA-1) sialoglicoproteinic, localizat în membrană, care blochează activitatea citotoxică (imobilizare) a autoantiserului (603).

Sensibilizarea activă a iepurelui cu hormon luteinic ovin în adjuvant deprimă libidoul, determină hipotrofia testiculară și ejaculat aspermatic.

Leziunile pot fi produse însă prin transfer pasiv de celule imune (celule de exudat peritoneal bogat în macrofage și limfocite citotoxice) de la șobolan sensibilizat cu extractul omolog testicular în adjuvant (1013). Injecția locală de celule ganglionare imune ale cobaiului, în recipientul omolog, determină orhita autoimună. Intensitatea și rapiditatea instalării leziunilor se corelează prezenței macrofagelor in situ.

De asemenea, limfocite ganglionare normale de șobolan cultivate împreună cu celule de testicul autologe formează agregate de tip rozetă și ulterior se transformă blastic și proliferează. Aceste limfocite stimulate determină în recipiente singenice orhită autoimună experimentală, realizînd așadar o boală autoimună prin inducție, in vitro. Reactivitatea autoimună poate fi monitorizată prin testare in vitro a efectului citostatic asupra celulelor testiculare în monostrat, selfantigenele testiculare fiind recunoscute de clone de limfocite în prealabil sensibilizate sau activate.

Activarea limfocitelor a fost provocată de administrarea de autoantigene în formă imunogenă, iar limfocitele reactive interacționează cu țesutul testicular ce poartă antigenele respective, cauzînd leziuni similare patologice celor din boala autoimună.

În OAE a cobaiului, amura rohitaka exercită efect imunosupresor (500).

Deficiența moștenită de C_5 favorizează inducția orhitei prin Mycoplasma pneumoniae (652).

În patogeneza OAE rolul principal îl joacă hipersensibilitatea întîrziată. În sprijinul acestei aserțiuni vin următoarele argumente:

- În inducerea răspunsului autoimun din OAE rolul esențial îl are AFC. S-a folosit modelul in vivo al lui Voisin (1335).
- S-a obținut un transfer al orhitei de la donor sensibilizat la receptor normal singenic, prin adenocite ori celule de exudat peritoneal.
- Orhita autoimună experimentală se obține prin limfocite T normale de șobolan, autosensibilizante in vitro față de celulele testiculare autologe tripsinizate. Boala poate fi demonstrată la două nivele:

a) Limfocitele T sensibilizate aderă la celule tip Sertoli,

b) Limfocitele T efectorii pot acționa în transfer, afectînd celulele testiculare ce posedă gene compatibile complexului CMH.

În vederea obținerii OAE sînt necesare așadar specificitate tisulară și de CMH.

- S-a obținut transfer in vitro a IMC, în orhita autoimună experimentală cu ajutorul ARN imun din ganglionii cobailor imunizați în prealabil cu antigen testicular purificat emulsionat în adjuvant complet Freund (357).

Extractele ARN obținute din splenocitele/adenocitele cobaiului, imunizate cu antigen testicular emulsionat în AFC, injectate cobaiului normal,

Scanned with OKEN Scanner

îi induc HI față de antigenele spermei și leziuni testiculare similare celor ale donorului (358).

■ Modelul in vitro a folosit tubi seminiferi normali, izolați de la cobai, care au fost incubați cu supernatant al culturilor de limfocite active cu antigen specific (BCG). S-a urmărit acțiunea mediatorilor limfocitari asupra epiteliului germinal seminifer. S-a constatat că factorii solubili limfocitari determină lezarea epiteliului germinal, cu vacuolizarea celulelor Sertoli, de tipul celor întîlnite în OAE (817).

■ S-a cercetat capacitatea de reacție a limfocitelor de la Macaca mulatta vasectomizată cu 7—11 ani anterior, în MLC, față de limfocite ale aceluiași animal normal. S-a constatat o reducere semnificativă funcțională limfocitară T și o creștere a limfocitelor B (1389).

■ Vasectomia efectuată iepurelui a fost urmată de afectarea IMC și de orhită autoimună aspermatogenetică.

■ În a/hipospermatogenie s-a studiat transformarea blastică a limfocitelor față de omogenatele de spermă, confirmîndu-se relația între transformarea blastică și infertilitate, cu aglutinare spontană ori imobilizare a spermatozoizilor. Astfel, în infertilitate, are importanță în primul rînd, efectul imun asupra spermatozoizilor.

INFERTILITATEA MASCULINĂ LA OM

Tractul masculin prezintă antigene pentru spermatozoizi, testicul, epididim și antigene pentru glandele anexe și secreții. Antigenele de acoperire ale spermatozoizilor (SCA) sînt conferite de către glandele sexuale, prostată, epididim.

În serul bărbaților nefertili au fost depistate în procente semnificative, spermaglutinine, autoanticorpi ce determină în prezența complementului, aglutinarea și imobilizarea spermatozoizilor cu incapacitatea acestora de a străbate mucusul cervical (1103).

În general există o relație directă atît între prezența spermaglutininelor serice și aglutinarea cu lipsă de mobilitate a spermatozoizilor, cît și între titrul lor seric și gradul de aglutinare și de infertilizare. Există însă excepții de ambele tipuri; aglutinare a spermatozoizilor în absența anticorpului seric, cît și comportament normal al spermatozoizilor în prezența titrului înalt de spermaglutinine.

Spermaglutininele pot fi însă prezente și în plasma seminală.

Importanța patogenică crescută o constituie titrul lor în fluidul seminal, tipul acestor spermaglutinine locale fiind imunoglobulina A. Situația unui titru crescut de SA în ser, în contrast cu cel din plasma seminală, se datorează tipului seric de IgM ce nu difuzează în fluidul seminal și care este mai puțin corelat infertilității decît cel 7S.

Infertilitatea masculină datorită spermaglutininelor și spermatoxinelor este de două feluri:

— Transmiterea anticorpului sistemic către spermatozoid (în cazul vasectomizaților).

— Producerea locală de anticorpi.

Anticorpii humorali antispermă interacționează cu sperma în rete testis și epididim.

Scanned with OKEN Scanner

Spermaglutininele apar în condiţii patologice ca azoospermia obstructivă, în care poate avea loc punerea faţă în faţă a celulelor imunocompetente cu materialele autoantigenice. Deoarece antigenele organ specifice ale spermatozoizilor sînt de dată ontogenică relativ recentă, starea lor fiziologică de sechestrare face ca inducerea toleranţei imunologice faţă de ele să fie exclusă.

Formarea autoanticorpilor antispermă este un fapt obişnuit de recunoaştere imunologică în cazul întîlnirii între sistemul imun şi spermatozoizi. Asemenea situaţie poate fi creată în:

— obstrucţia ductelor aferente, urmată de spermatoză, extravazare de spermatozoizi din epididim, cu întovărăşirea de infiltraţii macrofago-limfoplasmocitare;

— la vîrstnici, unde spermatozoizii sînt prezenţi în interstiţiul şi vasele limfatice epididimice (1102);

— procese patologice ce pot cauza leziuni inflamatorii ale epiteliului epididimar ori al prostatei, cu extravazare secundară de spermă (75) şi apariţie de auto-anticorpi.

Spermaglutininele nu influenţează spermatogeneza, iar sterilitatea produsă de ele este rezultanta acţiunii directe a autoanticorpilor asupra spermatozoizilor, lipsindu-i de competenţa aderării la ovul (829).

Un rol important în infertilitate îl joacă autoanticorpii citotoxici faţă de spermă, ce pot duce la leziuni şi dezordini testiculare afectînd spermatogeneza (580).

În situaţiile în care nu sînt prezente în antecedente vasectomia ori leziunile inflamatorii, răspunsul imunologic aberant asupra spermatogenezei ori spermatozoizilor, poate să se nască prin alte mecanisme autoimune (răspuns la antigene crossreactante, ori mutaţii la nivelul limfocitului stem cu apariţie de clone antispermă).

Imunosupresivele afectează fertilitatea la bărbaţi, funcţie de dozele administrate; fără a avea efect de acest fel la femei (804).

Autoimunitatea şi glandele anexe. La cobai şi iepure s-a putut demonstra că ţesuturile glandelor anexe pot fi ţinta unor reacţii autoimune.

Transferul de heteroser faţă de hormon luteinic la şobolanul mascul suprimă reproducţia, maturaţia testiculară şi dezvoltarea glandelor anexe.

S-a constatat incidenţă crescută de anticorpi faţă de extractul uman de prostată în sindromul Reiter, prostatita cronică, poliartrita reumatoidă, uveita cronică. Prostatita cronică poate fi frecvent asociată poliartritei reumatoide, reumatismului articular acut, uveitei cronice, sugerînd autosensibilizare la antigenul prostatic.

INFERTILITATEA FEMININĂ

În timp ce autoantigenele spermatice induc formarea de anticorpi în situaţii de accesibilitate faţă de sistemul imun prin „ieşire" din starea fiziologică de sechestrare, hormonii sarcinii constituie ţinte mult mai accesibile, întrucît nu sînt sechestrate de bariere imunologice.

Infertilitatea feminină este atribuită fie izoimunității față de spermatozoizi, fie autoimunității față de hormoni (HCG) ori endometrul progestațional.

Supresia fertilității prin mecanisme autoimune are loc atît în condiții experimentale cît și patologice.

Imunizarea cobailor femelă cu spermă omologă ori omogenat testicular a condus la reducerea fertilității, iar autoimunizarea față de ovar la cobai are ca rezultat infertilizarea (1020).

Transferul de heteroser față de hormon luteinic la șobolani, iepure, porc, maimuță, șoarece, suprimă ovulația și sarcina.

Transferul activ ori pasiv al heterogonadotrofinelor determină reactivitatea încrucișată față de gonadotrofinele endogene, cu blocare secundară a ovulației și nestimulare endometrială.

Sensibilizarea șobolanilor femele cu hormon luteinic bovin, în adjuvant, duce la depresiunea ovulației, oestrului, sau la sterilitate și avort.

Sensibilizarea șobolanilor și iepurilor cu FSH deteriorează funcția reproducției, cu diminuarea dezvoltării foliculare.

Sensibilizarea șobolanilor cu HPL (lactina placentă umană) modifică durata ciclului.

MECANISME DE OBȚINERE A INFERTILITĂȚII FEMININE LA OM

1. Isoimunitatea față de spermatozoizi.

În serul unor femei nefertile prezența spermaglutininelor este corelată, pe de o parte cantității de spermă resorbită vaginal, iar pe de altă parte inducerii sterilității.

Serurile cu titru înalt în anticorpi se întîlnesc frecvent la femeile nefertile. Însă, mai mult decît titrul seric, efectul anticorpilor depinde de concentrarea anticorpilor în fluidele genitale. Anticorpii ajung în tractul vaginal fie prin difuziunea din ser, fie prin sinteză locală de anticorpi, independentă de formarea anticorpilor circulanți (830). În mucusul cervical al acestor femei s-au găsit anticorpi antispermă IgA, G, M, raportul IgG/AgA fiind egal cu cel din ser.

Stimulul local de antigene spermatozoidice poate duce la femeie, la formarea de anticorpi antispermă atît sistemic cît și local, anumite tipuri de asemenea anticorpi fiind îndreptați împotriva antigenului de acoperire spermatic.

Există și anticorpi crossreactanți prezenți în tractul genital al femeii față de spermatozoizi, însă de regulă resorbția regulată de spermă întreține producerea de anticorpi, încît prevenirea acestei resorbții poate conduce la scăderea titrului de anticorpi, deci și al gradului de infertilitate.

S-au constatat reacții izoimune la femei, față de secrețiile glandelor anexe accesorii masculine, din plasma seminală, sugerînd posibilitatea acționării acestor anticorpi antiplasmă seminală asupra spermatozoizilor.

2. Pierderea mecanismului de selfrecunoaștere, cu inducere de:

a) Autoimunitate generalizată, cu poliautoagresiune, cu anticorpi serici față de ovul (de iepure, de exemplu), factori antinucleari, anomalii ca menopauza precoce, amenoree, disgenezie gonadică, ovar chistic, copii cu

Scanned with OKEN Scanner

anomalii cromosomiale, izoimunitate față de tiroidă, celule parietale gastrice etc.

b) Sindrom poliautoagresiv constelativ suprarenal, cu anticorpi serici față de antigene prezente în țesuturile steroid sintetizatoare ca celulele Leydig, teaca internă, corpul galben, trofoblastul placentar, exprimate clinic prin infertilitate, tulburări menstruale, menopauză precoce. S-a postulat că autoimunitatea față de autoantigenele gonadice este cauza bolii ce duce la infertilitate și nu consecința acesteia.

Femeile cu menopauză precoce prezintă anticorpi față de teaca internă a foliculului antral, corpul galben și suprarenală, celulele parietale gastrice și tiroidă (41).

3. Mecanism autoimun cu neoantigen declanșat de afecțiuni ale tractului genital feminin, detectîndu-se autoanticorpi față de mucoasa uterină atît la aceste bolnave cît și la cele cu cancer uterin. Iradierea ultimului grup de bolnave mărește incidența autoanticorpilor.

4. Hormonoterapia (animală) la om poate induce anticorpi capabili a afecta gonadotrofinele endogene, inducînd astfel infertilitatea. Creșterea activității neutralizante a FSH conduce la scăderea estrogenilor urinari și amenoree, iar prăbușirea gonadotrofinelor corionice humorale (HCG) poate surveni după administrarea HCG (722).

Hormonii steroizi cuplați unor proteine devin antigenici, iar antiserurile produse inhibă activitatea steroizilor exogeni și endogeni. Contraceptivele pe bază de steroide pot declanșa o asemenea acțiune, autoimunizarea putînd fi transferată pasiv, iar limfocitele de la aceste bolnave în prezența antigenului steroidic suferă transformare blastică.

Uneori poate avea loc o reacție încrucișată cu steroidele endogene, alteori reacția autoimună față de hormon este legată de pierderea toleranței pentru antigenul steroidic respectiv. Se cunosc reacții autoimune la progesteron (418) survenind în a doua jumătate a ciclului, ori la injectarea hormonului, fiind prevenite de anovlar (substanțe ce blochează ovulația).

AUTOIMUNITATEA GASTRICĂ. ANEMIA BIERMER

Stomacul secretă acid clorhidric, pepsină și factor intrinsec, dar numai acidul clorhidric și factorul intrinsec sînt produse de celulele parietale gastrice. Modelul celor două secreții este diferit: în timp ce secreția de acid se menține la nivel crescut continuu sub stimul intravenos permanent de histamină, factorul Castle după ce a atins un punct maxim în prima oră, scade la un nivel net inferior în a doua oră. Această experiență sugerează că modelul de eliminare al F.I. este asemănător cu al pepsinei, printr-un proces de wash-out (721).

Capacitatea totală de a lega vitamina B_{12} de către sucul gastric depinde de F.I. și de fixatorii nespecifici ce pot fi determinați indirect prin adăugare de anticorpi anti-F.I. din serul bolnavilor cu anemie pernicioasă.

Scanned with OKEN Scanner

Factorul intrinsec la naştere este prezent în sucul gastric.

Anticorpii anticelule parietale sînt de tip IgG, pot fi circulanţi ori prezenţi în secreţia gastrică, sugerînd elaborare din limfocite locale.

Pentru detectarea lor se folosesc:

- Reacţia de fixare de complement cu antigen (fracţiunea microsomală a extractului de mucoasă gastrică), ori,
- Tehnica fluorescenţei, utilizînd ser antiglobulinic marcat cu fluoresceină şi secţiuni din stomacul uman ori de şobolan.

Antigenul este localizat pe membrana celulelor parietale mu microvili şi poate fi inactivat de alcool, detergenţi, căldură, papaverină, tripsină.

Anticorpii umani crossreacţionează cu stomacul de şobolan, maimuţă, pisică, şoarece, cobai, porc şi nu cu ţesut tiroidian ori gastrointestinal. Injectaţi la şobolan, determină leziuni de gastrită atrofică întovărăşite de importanta hipoaciditate.

Experimentul pe şobolan arată că în urma injecţiilor cu anticorpi anticelulă parietală se obţin leziuni atrofice ale mucoasei, cu scăderea producerii de acid clorhidric. Un studiu al modificărilor de mucoasă şi al anticorpilor gastrici în populaţia generală, arată o incidenţă crescută a gastritei superficiale şi gastritei atrofice (74% faţă de 26% normal) şi doar o creştere moderată a anticorpilor funcţie de vîrstă (pînă la 20 ani 2%; între 21—60 ani 8%; după 60 ani 16%) cu o incidenţă extrem de scăzută a anticorpilor faţă de F.I. Incidenţa mult scăzută a anticorpilor gastrici faţă de modificările histologice ar infirma rolul anticorpilor în iniţierea acestor modificări, sugerînd doar că ar putea fi ori consecinţa acestor modificări la o importantă minoritate de indivizi cu leziuni gastrice, ori o concomitenţă aleatorie.

În schimb, un studiu al prezenţei anticorpilor gastrici la bolnavii cu modificări atrofice gastrice, arată pe de o parte o netă creştere a incidenţei, cu deosebire marcată de sex (12% bărbaţi; 60% femei) şi de gravitate (formele severe 20% bărbaţi, 71% femei). Se constată aceeaşi raritate a incidenţei anticorpilor F.I. exclusiv în situaţii de anemie parnicioasă.

În sfîrşit, un studiu statistic al incidenţei modificărilor gastrice la pacienţii cu anticorpi gastrici, arată că 20% din pacienţii cu asemenea anticorpi au modificări ale mucoasei gastrice.

În anemia feriprivă s-a constatat o creştere a frecvenţei anticorpilor gastrici (24%), aproximativ 5% din aceşti bolnavi cu asemenea anomalii imune dezvoltînd în timp anemie pernicioasă.

Studiile genetice au arătat agregarea familială (în special a rudelor gr. I ale probanzilor cu gastrită atrofică severă) în ceea ce priveşte apariţia gastritei atrofice, incidenţa anticorpilor anticelulă parietală (22% faţă de lotul de control 8%) şi a prezenţei bolii tiroidiene autoimune (tabel 12). În BAIT s-au constatat, în 80% din cazuri, modificări de gastrită atrofică şi în 33% anticorpi anticelulă parietală; iar în gastrita atrofică la femei, anticorpi antitiroidieni în 50% din cazuri.

Anticorpii anticelulă parietală gastrică arată o incidenţă crescută în următoarele boli: BAIT, boala Addison idiopatică, hipoparatiroidism auto-

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 12

Gastrita cronică atrofică

Secreţia gastrică	↓
Reacţia Adler fecale	negativ
Anticorpi faţă de celule parietogastrice în ser şi suc gastric	↑ 60%
Autoanticorpi faţă de factor intrinsec	rar
Dr. dif.	Gastrită cu determinism exogen ori nervos

imun, vitiligo, alopecii, anemia hipocromă, tinere cu diabet insulinodependent (unde pe lîngă anticorpi antistomac sînt prezenţi şi anticorpi antitiroidieni), ulcer gastric (în 22%). În schimb se constată o scădere a incidenţei acestor anticorpi (faţă de lotul de control) în lupusul eritematos diseminat.

Un proces atrofic al mucoasei gastrice apare la majoritatea indivizilor cu vîrstă înaintată, dar la cei cu un anumit determinism genetic, în special femei, gastrita atrofică ar conduce la slăbirea toleranţei imunitare, elaborare de anticorpi anticelulă parietală, care ar accentua procesul atrofic, ducînd la o inadecvată eliberare de F.I., cu absorbţie deteriorată de vitamina B_{12}.

În anemia pernicioasă (tabel 13), anticorpii antigastrici sînt prezenţi în 86% din cazuri (metoda cu imunofluorescenţă) confirmînd ipoteza că boala se dezvoltă la pacienţi buni formatori de autoanticorpi, deci cu toleranţă scăzută faţă de self.

Totuşi, acest mecanism nu constituie în realitate patogeneza AP, deoarece este cunoscut că numai 1% din secreţia normală de F.I. poate menţine o absorbţie adecvată de vitamina B_{12}.

Pentru apariţia acestei situaţii de boală este nevoie de prezenţa anticorpilor anti F.I., care acţionează fie inactivînd, fie suprimînd secreţia F.I.

Anticorpii anti F.I. apar la bolnavi cu anemie pernicioasă. La cei care primesc oral preparat cu mucoasă gastrică proaspătă de porc, ca modalitate de tratament pentru deficitul în vitamina B_{12}, se constată apariţia de autoanticorpi în ser faţă de antigene de mucoasă şi de F.I. heterolog.

Prin imunizare cu F.I. omul şi iepurele elaborează anticorpi anti F.I. În cazul imunizării orale, anticorpii sînt locali şi serici, iar în cea parenterală, anticorpi circulanţi.

Anticorpul seric este IgG, iar cel gastric, produs de limfoplasmocite locale, este de obicei de tip IgA şi conţine piesa terminală secretorie.

Această piesă terminală este elaborată de celulele glandulare gastrice şi este legată de imunoglobulina 7 S A, derivată din celulele imunologice

TABEL 13

Anemia pernicioasă

Anaciditate histamin rezistentă	+
Pancitopenie	L ↓ H ↓ T ↓
Anemie macrocitară	+
Hipersegmentare neutrofilă	+
Măduva osoasă	hipercelulară megaloblastoză megaloidia seriei albe foliculi limfoizi secundari reacţie limfoplasmocitară
Autoanticorpi anticelulă gastrică	84% ↑
Autoanticorpi faţă de FI	Tip I ↑ Tip II ↑
Test Schiling	+
Dg. dif.	Anemie megaloblastică simptomatică

competente locale, într-un produs final polimerizat, 11 IgA. Există două tipuri de anticorpi anti-F.I. după modul cum inactivează vitamina B_{12}: de tip 1 blocator, reacţionînd cu sistemul de legare cu vitamina B_{12} şi de tip 2, IgG precipitant, ce acţionează cu complexul F.I. — B_{12}.

Serul bolnavilor cu A.P. conţine unanim anticorpi de tip 1 şi în 60% din cazuri de tip 2. În saliva bolnavilor se găsesc anticorpi de tip 2 (1267) precipitanţi.

A fost descrisă trecerea anticorpului blocator (tip 1) din sîngele mamei cu A. P., prin placentă, în sîngele copilului şi de aici în stomac (103). În sucul gastric se găsesc atît anticorpi blocatori cît şi precipitanţi.

Anticorpii anti F.I. precipitanţi din salivă şi stomac pot reduce funcţia F.I. şi să accelereze deficienţa în vitamina B_{12}, în cazul în care deja secreţia de F.I. este scăzută prin afectarea celulelor parietale gastrice (1260).

Un efect posibil in vivo al anticorpilor F.I. poate fi supresia producerii F.I. cum se întîmplă la copiii născuţi din mame cu A.P. Anticorpul acţionează la fetus, blocînd F.I. atîta vreme cît e prezent în serul ori în sucul gastric al gestantei.

Prezenţa anticorpilor F.I. fără A.P. este un fenomen rar, întîlnit la 2% din bolnavii cu B. Graves şi la rudele bolnavilor cu A.P., ori bolnavi cu

gastrită atrofică. În aceste cazuri anticorpii F.I. lipsesc în sucul gastric, iar testul de migrare leucocitar față de antigenele sucului gastric pentru limfocitul pacientului se dovedește negativ.

Sub tratament steroidic, anticorpii anti F.I. scad ca titru, iar mucoasa gastrică demonstrează regenerare, pentru ca la încetarea tratamentului ambele fenomene să revină la stadiul inițial.

E posibil ca steroizii să elimine sursa locală de anticorpo-sinteză și prin aceasta să amelioreze absorbția vitaminei B_{12}.

Anticorpii anti F.I. se găsesc în ser în 57% și în suc gastric în 50% din cazurile de bolnavi cu A.P. Nu există corelare între prezența anticorpilor în cele două fluide, stabilindu-se că 76% din pacienți au anticorpi F.I. în ser, în suc gastric ori micști.

Administrarea orală de vitamină B_{12} radioactivă, cu 10 ml ser cu anticorpi F.I., la normal, previne absorbția vitaminei B_{12}. Anticorpii F.I. prezenți în secreția gastrică și posibil și în alte secreții digestive (salivă etc.) acționează similar în vivo anulînd acțiunea F.I.

Chiar după un aport de F.I. bolnavii cu A.P. nu pot absorbi vitamina B_{12}. Cea mai proastă absorbție este întîlnită la pacienții cu anticorpi anti F.I. atît în ser cît și în suc gastric.

În A.P. limfocitele din mucoasa gastrică conțin autoanticorpi împotriva a doi constituenți ai celulelor parieto-gastrice: componentul microsomal și factorul intrinsec Castle.

Dacă prin anticorpul anticelulă parietală se ajunge la o cantitate redusă de F.I. secretat, prin anticorpi anti F.I. se realizează o inactivare (tipul 2) ori blocare (anticorp F.I. tip 1) a vitaminei B_{12}.

S-ar putea imagina instalarea mecanismului de neutralizare a vitaminei B_{12} în următoarele secvențe:

1. Scăderea secreției de F.I. prin procese de autodistrugere a celulelor parietale, ori deficit genetic de F.I. molecular al celulei parietale (A.P. a primei copilării).

2. Inactivarea F.I. prin anticorpi anti F.I. tip 1, blocatori, care este inițiată de salivă și continuată de sucul gastric.

3. Blocarea complexului F.I. — B_{12} prin anticorpi precipitanți la nivelul gastric.

În final se realizează neabsorbția, deci neutilizarea vitaminei B_{12}.

Dat fiind complexitatea mecanismelor patogene care acționează în două etape manifeste la nivelul organelor imunhematopoetice, vor trebui, din studiul imunhistopatologic, să fie discriminate, pe de o parte aspectele morfoimunologice ce țin direct de autoimunitate și pe de altă parte cele dependente de neutilizarea vitaminei B_{12}.

Vitamina B_{12} are rol în:

- Izomerizări
- Biosinteza nucleoproteinelor

Izomerizări:

a) interconversia acidului L glutamic în acid L metilaspartic;

b) izomerizarea metyl malonyl CoA în succinat CoA. S-a constatat că creșterea metylmalonatului urinar în A.P. merge în paralel cu tulburările neurologice;

Scanned with OKEN Scanner

c) conversiunea funcţiilor alcool (bidiol) în aldehide, existînd o similitudine între formarea de aldehide din alcoolii respectivi şi biosinteza dezoxiribonucleozelor din ribotide;

d) hidroxilarea fenilalaninei în tiroxină.

Condensarea cromatinei nucleare, proces fundamental al maturizării celulare, care precede dispariţia nucleului, este deteriorată în A.P. Megaloblastul posedă un tipar nuclear mai delicat, cu metabolism ADN viciat, dezordine hematologică biochimică, corectabilă prin vitamina B_{12}.

Investigaţiile asupra conţinutului în aminoacizi al aspiratului medular (978) în AP a permis concluzionarea că toţi cei 4 nucleotizi participanţi la cod (adenilic, guanilic, citidilic, uridilic) sînt normali, secvenţa lor este conectată în ARN mesager al hemoglobinei, nefiind vorba de perturbaţia metabolismului protidic.

Biosinteza nucleotizilor purinici şi pirimidinici. Vitamina B_{12} are rol de a elibera acidul tetrahidrofolic din reacţia metilării metioninei, punînd la dispoziţia metabolismului factorul decisiv în ceea ce priveşte materialul unităţilor 1C.

Unitatea 1C furnizează precursorii purinelor şi pirimidinelor. Acidul folic, în forma tetrahidro, este coenzima sintezei nucleare, vitamina B_{12} avînd rol de activator al coenzimei folice.

Etapa sintezei timinei pare a fi evenimentul cel mai important, inhibiţia ei explicînd apariţia atît a megaloblastozei cît şi a modificărilor seriei albe (asincronism de maturitate nucleocitoplasmatic şi nucleu/nucleol) constînd din megamieloidie şi hipersegmentaţie nucleară. În deficit de acid folic, procesul normal de condensare din seria roşie întîrzie. Perturbaţiile au loc atît în stadiile intermitotice cît şi în stadiile mitotice, cu alterări cromosomiale, constînd din desfaceri cromosomiale, contracţii incomplete (ajungîndu-se la cromosomi giganţi) şi expansiune incompletă a centromerilor, prelungind astfel mitoza şi elaborîndu-se nucleii largi şi dantelaţi cu şuviţe separate de cromatină, la nivelul megaloblaştilor.

Se poate ajunge la neunirea F.I. cu vit. B_{12} fie prin absenţa factorului Castle, fie prin anularea lui funcţională, ca urmare a unui proces autoimun.

Prima posibilitate ar avea loc în procese atrofice ale mucoasei gastrice, asociate descreşterii pînă la dispariţie a celulelor secretorii şi deci a secreţiei de acid clorhidric şi F.I.

Datele histologice în cazul anemiei pernicioase arată atrofia gastrică cu absenţa celulelor parietale secretorii şi prezenţa infiltraţiilor limfoplasmocitare.

Anticorpii pot fi demonstraţi în celulele limfoplasmocitare ce infiltrează mucoasa gastrică.

Limfocitele bolnavilor cu A.P. demonstrează în prezenţa sucului gastric uman normal (39%), inhibarea migrării macrofagelor cît şi blastogeneză (37%), atestînd importanţa rolului jucat de H.I. în A.P.

La bolnavii tineri de A.P. există o asociere semnificativă cu agamaglobulinemie, raportîndu-se A.P. la 40% din bolnavii cu deficienţe imunoglobulinice. Absenţa anticorpilor circulanţi sugerează ca efectori în producerea atrofiei gastrice şi bolii hematologice, reacţiile mediate celular.

Scanned with OKEN Scanner

Concluzii

În favoarea mecanismului autoimun prin pierderea toleranței imunitare în A.P. sînt următoarele argumente:

- Agregarea familială a probanzilor cu A.P. în ceea ce privește incidența altor autoanticorpi: anticelule gastrice (36%), antitiroidieni (50%), antisuprarenală, antiparatiroidă, antipancreas, antipiele, antifoliculi ai pielii ori ai altor condiții clinice autoimune: diabetul zaharat, boala Addison, vitiligo, îmbătrînirea precoce, BAIT (15%). În BAIT, anemia pernicioasă e prezentă în 2—10% din cazuri.
- Coexistența A.P. cu alte boli autoimune (BAIT, mixedem primar, B. Graves), hipoparatiroidism, B. Addison, alopecie, candidioză etc.) ori cu alți autoanticorpi.
- Prezența autoanticorpilor anticelule parietale gastrice (90%).
- Prezența anticorpilor anti F.I.
- Perturbarea imunității mediate celular este dovedită prin blastogeneză, MIF și fenomen de emperipolesis al limfocitelor bolnave.
- Modificările măduvei osoase în A.P. care demonstrează pe de o parte caracterul autoimun al bolii prin (1300) măduvă osoasă hipercelulară, caracterizată prin puternică reacție limfoplasmocitară, sub formă de foliculi limfoizi ori infiltrate difuze și, pe de altă parte, megaloidia seriei eritrogranulocitare. Se subliniază că acest fenomen este parțial prezent la nivelul măduvei osoase în toate bolile autoimune.

MIASTENIA GRAVIS (M.G.)

Este o boală autoimună, prin mecanism patogenic tip V, caracterizată clinic prin slăbiciune și fatigabilitate a mușchilor voluntari, localizată ori generalizată, de intensitate variabilă, cauzată prin bloc parțial neuromuscular, reversibil sub medicație anticolinesterazică; cu substrat histologic de infiltrații limfocitare și atrofie musculară la nivelul mușchilor scheletici și de centri germinativi exuberanți intratimic. Studii paralele experimentale autoimune și clinice au furnizat miasteniei o bază autoimună (735) (tabel 14).

M.G. este considerată boală autoimună pe baza argumentelor clinice imunhistopatologice experimentale și genetice, care au stabilit mecanismele imune ale patogeniei bolii, relațiile între timus și blocarea transmiterii neuromusculare cît și inducere experimentală prin imunizare cu receptor Ach (735).

Miastenia gravis ocupă un loc central în patologia umană, deoarece face dovada pe de o parte a asocierii autoimunității cu timusul, cu neoplazia și cu regiunea de majoră histocompatibilitate, iar pe de altă parte, constituie a confirmare a ipotezei de inducție a autoimunității generalizate (poliautoagresiune) prin inițierea agresiunii antitimice.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 14

Miastenia gravis

Clinic	slăbiciunea mușchilor voluntari
Patogenic	bloc parțial neuromuscular prin mecanism autoimun V, reversibil prin medicație anticolinesterazică
Electric	deprimarea progresivă a potențialului muscular în cursul repetării stimulilor electrici; potențare posttetanică
Histologic	timom (10%), displazie timică (72%)
Complement seric	↑
Autoanticorpi anti	mușchi scheletali (76%) ↑ receptor Ach ↑↑ timus ↑ nucleari ↑ tiroidă, CSNR ↑ celulă gastrică parietală ↑ mitocondrii ↑
Test prostigmină	pozitiv

Boală ciclică, cu periodicitate restrînsă diurn, dependentă de efort și medicație, a cărei extindere ține de contextul patologic poliautoagresiv, se traduce prin oboseală musculară, cu repartiție topografică la nivelul mușchilor striați, în primul rînd bulbari și cervicali și mai puțin cei ai centurilor. Triada: pupile normale, oftalmoplegie, ptoză palpebrală poate fi considerată patognomonică și se asociază unor paralizii asimetrice, nesistematizate, cu epuizare a reflexelor osteotendinoase și cu reversibilitate sub medicația anticolinesterazică.

Electrodiagnosticul se bazează pe trei caracteristici:

A. Deprimare progresivă a potențialului muscular în cursul repetării unor stimuli electrici aplicați pe nervul motor, cu frecvența 3—25 V (decrement ce apare progresiv la primele 5 potențiale).

B. După stimulare tetanizantă asupra nervului, mușchiul răspunde la stimuli izolați cu intensitate mărită (potențare posttetanică), fenomen evident în special în formele asimptomatice de M.G.

C. Ameliorarea răspunsului electric sub influența anticolinesterazelor.

Date genetice și clinice diferențiază 3 tipuri de miastenia gravis, ce depind de vîrsta apariției:

1. Nou-născut: formă acută, tranzitorie, fără anticorpi serici antischeletali.

2. Congenitală, juvenilă: cu incidență egală la ambele sexe: cu agregare familială accentuată, cazurile familiale debutînd la vîrstă precoce,

Scanned with OKEN Scanner

sugerînd transmiterea autosomală recesivă şi penetraţie incompletă, cu mecanism fundamental genetic, deoarece anomaliile familiale imunologice (de tip poliautoagresiv) sînt marcate, însă cu nivel scăzut seric de anticorpi antischeletali.

3. Adult: prevalentă la femei (raport sexe: $\frac{M}{F} = \frac{2}{3}$) în special sub 40 ani, bărbaţii arătînd preferinţă după 60 ani.

Nu s-a constatat corelaţie între M.G. şi sarcină, puerperiu, menstre. Progesterona ar influenţa transmiterea neuromusculară.

Tipul HL-A.8 predispune la M.G., forma displazică timică, cu accentuare semnificativă la femei şi precocitate a debutului. Totuşi acest tip de histocompatibilitate este rar întîlnit la bolnavii cu timoame şi anticorpi antischeletali cu titru înalt.

Tipul HL-A.3 predispune la M.G. forma asociată timomului, cu netă preponderenţă pentru bărbaţi şi debut al bolii la vîrste înaintate.

Asocierea M.G. cu alte condiţii autoimune, este un fapt întîlnit des, cu valori semnificative pentru boala autoimună tiroidiană (B. Hashimoto şi în special B. Graves) (în 18,75% faţă de lot normal 0,9%, la bărbaţi 6%, iar la femei 32%), dermatomiozita (polimiozita), LES, anemia pernicioasă, anemia hemolitică automină, rectocolita hemoragică, S. Sjögren, poliartrita reumatoidă (5—6%), autoanticorpi multipli de tip monoclonal IgG (FAN, AA antitiroidieni, FR etc.).

M.G. poate surveni şi în cursul sindromului paraneoplazic.

M.G. cu debut juvenil prin anomalii familiale imunologice marcate, cu scăderea incidenţei anticorpilor antischeletici şi antinucleari, dar creşterea incidenţei autoanticorpilor organ specifici (antitiroidieni, anticelulă gastrică, antimitocondriali, anti FI) oferă mai multă consistenţă unui determinism genetic al bolii, cu afilierea constelaţiei autoimune tiroidiene.

Prin agregarea remarcabilă a incidenţei crescute a anticorpilor antitiroidieni cu forma adultă şi această formă de boală poate fi considerată ca parte a aceleiaşi constelaţii autoimune.

IMUNHISTOPATOLOGIA

I. TIMUSUL

În M.G. poate prezenta 3 modele histologice:

1. Normal 18%
2. Timom sau limfoepiteliom asociat cu M.G. (10%)
3. Displazia timică (timită autoimună, timotoxicoză) (72%), caracterizată prin:

a) foliculi limfoizi avînd centri germinativi cu mare densitate la nivelul măduvei timice şi joncţiunii corticomedulare;

b) înlocuirea celulelor perivasculare prin material hialin realizînd o alterare a barierei hematotimice, care are funcţia de barieră faţă de antigen şi care poate ar contribui le desechestrarea celulelor mioide;

c) celule mioide (care dispar în mod normal perinatal) ce ar reprezenta clone interzise (aberante) „dezvelite“;

Scanned with OKEN Scanner

d) scăderea densităţii corpilor Hassal;
e) venule postcapilare.

Centrii germinativi apar ca densitate invers cu vîrsta, mai frecvenţi la femei, corelîndu-se cu intensitatea simptomelor, cu prezenţa timomului (peritumoral) şi cu elaborarea de anticorpi antimuşchi striat şi antitimocite. Au fost descrişi în suprarenalita autoimună, tireotoxicoză, LES, poliartrita reumatoidă. Apariţia lor a motivat denumirea de displazie timică, timită, timotoxicoză în analogie cu modificările tiroidiene din BAIT.

Asemenea modificări apar şi prin injectarea de antigene în timus. Foliculii timici conţin lc B, iar cortexul timic lc T (683).

II. MUŞCHI STRIAT

Tipul I Russel (forma acută), necroză de coagulare cu exudat inflamator neutrofilic şi macrofagic, cointeresare miocardică (focală ori generalizată) în 28%. Acest tip apare de 8 ori mai frecvent cînd M.G. este asociată timomului.

Tipul II Russel: atrofie musculară progresivă, cu limforagii (infiltrat masiv de limfocite în jurul muşchiului degenerat), în 30—60% din cazuri.

Tipul III Russel: modificări ce afectează fibrele, unele de tip „denervaţie", afectînd fibre izolate ori în grupuri.

Modificările ultrastructurale constau din creşterea unghiularităţii în fibre, îngroşarea membranei bazale capilare, modificări în aparatul contractil, arii focale cu densitate scăzută electronică pe porţiuni ale membranei sarcolemice, dezorganizarea structurii plăcuţei terminale şi scăderea numărului de mitocondrii la nivelul joncţiunii neuromusculare.

III. DATE SEROLOGICE

În M.G. transmiterea neuromusculară este perturbată datorită unuia ori mai multor factori humorali, care explică apariţia bolii neonatale cît şi efectul citolitic de blocare a transmiterii neuromusculare pe preparatul nerv-muşchi de broască. Valorile complementului seric scad în timpul exacerbărilor bolii vizînd în special componenta C_2—C_4 (581).

Autoanticorpii faţă de striaţiile muşchiului scheletal uman normal şi miastenic au fost detectaţi prin imunofluorescenţă indirectă (30—65%), imunoprecipitare, fixare de complement (76%), hemaglutinare pasivă (25%), timp consum antiglobulină (38—50%) şi în difuziune gel 39%. Anticorpii fac parte din clasa IgG, au specificitate de organ, dar nu au specificitate de specie (776). Heterogenitatea anticorpilor antimuşchi scheletal, la diverşi bolnavi, se traduce prin izolarea a cel puţin 4 tipuri.

1. „S", fixator de complement, ce reacţionează numai cu muşchiul scheletal.

2. „SH" nefixator de complement, ce reacţionează, atît cu muşchiul scheletal cît şi cu cel cardiac.

3—4. Anticorp specific pentru banda J în timita displazică şi anticorp pentru banda A în timom (1325).

Scanned with OKEN Scanner

Existența antigenicitității comune a mușchilor scheletali și celulelor mioide timice (426) explică reactivitatea încrucișată a autoanticorpilor antimușchi schelet cu celulele mioide timice.

Antigenul față de care e dirijată acțiunea de autoanticorp a serului miastenic ar fi localizat în reticulul sacroplasmatic din grupul benzii I. Prin purificarea proteinelor musculare umane, prin solubilizarea diferențiată cît și prin centrifugare, s-au obținut fracțiuni care reacționează cu serul uman miastenic, miozina demostrînd asupra anticorpului o putere de absorbție de 50 ori mai mare decît actomiosina, în timp ce actina nu are niciun efect.

Metoda imunofluorescenței directe pe mușchiul de bolnav cu titru înalt seric de anticorpi, precum și la bolnavul cu timom, evidențiază gamaglobulină fixată pe sarcolemă și subsarcolemă. Serul acestor bolnavi conține anticorpi G care reacționează cu striațiile alternate ale mușchiului scheletic cardiac și celulele mioide timice și care sînt demonstrați și prin tehnica imunofluorescenței indirecte.

Numai fragmentul Fab al anticorpului gamaglobulină se leagă de mușchiul scheletal. Faptul este demonstrat printr-o dublă experiență: preparate Fab din serurile bolnavilor, reacționează și se fixează pe țesutul muscular, iar fragmentul Fc al gamaglobulinei normale se combină la nivelul muscular, într-un model de striuri mari.

Prezența de anticorpi antimușchi antischelet de la titrul 1/60 în sus (normal 1/30) este considerată cu semnificație patologică.

În MG, forma de displazie timică, anticorpii antimușchi scheletici se găsesc în proporție de 29, 46—65% din bolnavi (față de lotul de control 0,14%), iar în M.G. ce asociază timomul, în 95%.

S-a constatat corelație directă între titrul de anticorpi și forma clinică de evoluție a bolii (68% forme severe, 30% forme blînde generalizate, 19% forme localizate). În perioada de exacerbare se constată creșterea titrului, iar în acalmie, căderea nivelului de anticorpi serici. De asemenea nivelul titrului de anticorpi are corelație directă cu durata bolii și inversă cu vîrsta bolnavului.

Serul se negativează după timectomie.

Punctul de vedere actual acordă în M.G. rol central al deteriorării transmiterii neuromusculare, anticorpilor antireceptori Ach (AARAch) (735).

Există opinii care nu acordă anticorpilor antimușchi rol în blocarea transmiterii neuromusculare (775, 951, 1225). S-au invocat:

- Lipsa de legătură între transferul placentar de anticorpi materni și M.G. neonatală (afecțiune în care lipsesc anticorpii antimușchi scheletali).
- Existența de anticorpi antimușchi scheletali la copii ce nu suferă de M.G.
- Situațiile de timom cu anticorpi, fără M.G.
- Incidența variabilă a anticorpilor de la 30—65% în formele de displazie timică.

Considerăm că activitatea antitimică este factorul obligator, care duce dealtfel la inițierea autoimunității generalizate, miastenia fiind doar unul din aspecte.

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpii antimuşchi scheletic pot avea acţiune cross-reactantă cu timusul, dat fiind antigenicitatea similară a unor determinante ale celulelor mioide timice cu cele musculare. În urma reacţiei imune anticorp antimuşchi scheletal-timus, pot apare modificări intratimice ce generează timocite şi apoi limfocite T antiself. În cazul experimental mai ales, anticorpii antimuşchi scheletali ar putea avea deci rol iniţiator al poliautoagresiunii, cu implicaţie miastenică. În boala naturală e posibil ca ei să aibă rol de întreţinere a procesului de timită autoimună, după cum ar putea şi bloca potenţialul de membrană (77).

De asemenea, în cazul în care timita autoimună s-a indus prin alte mecanisme agresoare antitimus (mutaţii somatice, virus, tumori) anticorpii antimuşchi scheletali apar cînd timocitele îşi pierd toleranţa faţă de antigenele musculare, iar rolul lor este de a se conjuga cu acţiunea mediată celular, mai ales cu cea de tip V.

Această aserţiune este confirmată de corelarea între prezenţa anticorpilor serici antimuşchi scheletici şi HI crescută la antigen muscular scheletic, exprimată de limfocitele periferice ale bolnavului în testul MIF.

S-au studiat limfocitele T şi funcţia imună celulară la bolnavii cu miastenie şi la miastenicii operaţi la mai mult de 10 ani după timectomie. S-a constatat la netimectomizaţi că numărul de limfocite T (detectate prin rozetare cu eritrocite de oaie) este normal, iar testele de hipersensibilitate întîrziată, citotoxicitate asistată de anticorpi (celule K) şi blastogeneză prin PHA sînt normale. În schimb citotoxicitatea indusă de PHA este scăzută.

La timectomizaţi, numărul de limfocite T este scăzut dar se normalizează după injectare de timozină. Citotoxicitatea indusă de PHA este normală, ca dealtfel şi cea asistată de anticorpi. În schimb testul de hipersensibilitate întîrziată este deficitar.

Astfel timectomia a indus o disociere a răspunsului T.

În cadrul autoimunităţii de tip humoral se menţionează prezenţa de anticorpi limfocitotoxici complement dependenţi, reacţionînd cu limfocite autologe şi alogene. Aceşti autoanticorpi sînt prezenţi la 50% din bolnavi (control 8,1%).

Autoanticorpi similari ce reacţionează cu membrana limfocitară se întîlnesc şi în alte cazuri de poliautoagresiune de tip LES, PR, mononucleoza infecţioasă.

Anticorpii multipli decelaţi în M.G. sînt în special de tip organ specifici (antitiroidieni, antisuprarenală, anticelulă gastrică, anticelulă neuronală [906, 962, 1406], antimitocondrie etc.).

Benzi anormale de IgG de tip oligoclonal şi monoclonal în lcr miastenicilor ar indica afectarea SNC în această boală (8).

EXPERIMENT PE MEDIU DE CULTURI DE CELULE MUSCULARE

Timocitele „miastenice“ stimulate cu PHA determină distrugerea celulelor musculare; în prezenţa antigenului muscular (extract de muşchi, actomiosină, miosină (1/20 din doza de actomiosină) sînt MIF pozitive (indicele de migrare la control este de 1,08 iar la miastenic 0,68 cu $p<001$).

Scanned with OKEN Scanner

Miosina conține cea mai activă substanță antigenică.

În M.G. există de asemenea hipersensibilitate cutanată la extractul muscular (26).

Adausul de anticorpi anti RAch la cultură de celule musculare, în absența complementului, determină o redistribuție a receptorilor pe membrană și miotubi, accelerează degradarea receptorilor și lipsa de sensibilitate la Ach (735).

MODELUL ANIMAL

I. EXPERIMENTAL

Inducerea sindromului asemănător M.G. la animal, prin tehnici imunologice, a constituit un suport considerabil conceptului că M.G. poate fi considerată boală autoimună (599).

Patogeneza M.G. cît și structura antigenică comună a țesutului timic și muscular a fost studiată pe preparat nerv-mușchi broască, pe cobai, șobolan, șoarece, cîine, iepure.

1) În preparatul nerv-mușchi de broască, transmiterea neuromusculară poate fi blocată prin serul bolnavului de M.G. (109); activitatea blocatoare persistînd și după timectomie. 44% din bolnavii cu M.G. conțin seruri cu asemenea efect citolitic, efect ce poate fi inactivat prin încălzire la 56°C, 30 minute. S-a constatat relație directă între gradul blocului și intensitatea reacției imune (complex IgG—C_3) la nivelul leziunii postsinaptice.

2) Cobai — imunizarea cu omogenat de timus omolog și heterolog ori mușchi scheletic emulsionat în ACF, precum și fracțiuni subcelulare timice ori ale mușchiului de vițel, au determinat modificări histopatologice de timită, bloc parțial neuromuscular similar M.G. și anticorpi circulanți față de: antigene miocardice, striații ale mușchilor scheletici, celula mioidă timică, citoplasma limfocitului timic și celulele epiteliale timice.

Abilitatea extractului de mușchi de a iniția timita se explică prin antigenicitatea comună mușchi scheletic — celule mioide timice.

Modificările timice de timită constau din aglomerări limfocitare în jurul corpilor Hassal, la nivelul măduvei timice și compresiune a fibrelor reticulare spre joncțiunea corticomedulară.

S-au constatat unele disparități de tipul disociației imunologice, la folosirea diverselor imunogene alogene; de exemplu: cobaiul imunizat cu extract muscular de bou, deși dovedește hipersensibilitate la acest extract, nu corelează această reacție cutanată la țesutul muscular cu inducere a timitei experimentale. Același animal imunizat cu timus heterolog, elaborează anticorpi serici față de timocite, iar cînd e imunizat cu mușchi scheletici sintetizează anticorpi față de striațiile încrucișate ale mușchiului scheletic, striațiile miocardice și citoplasma celulelor mioide timice (457, 623); în schimb, cînd e imunizat cu mușchi omolog, timita și blocul neuromuscular parțial nu sînt corelate cu anticorpi serici.

Scanned with OKEN Scanner

Centrii germinativi în măduva timică pot fi obţinuţi la cobai prin injectare intratimică de material antigenic. Ei nu se asociază cu bloc neuromuscular parţial, ceea ce sugerează că o anumită „displazie timică" trebuie indusă, care să reprezinte o agresiune antitimus şi care să fie punctul de plecare al elaborării substanţei timice ce acţionează prin mecanism V, asupra plăcii neuromotorii. Că astfel stau lucrurile şi că este nevoie de timus şi de o agresiune antitimică care să preceadă boala, ne-o confirmă alt experiment pe cobai: imunizarea cu extract de muşchi striat la animalul adult timectomizat nu va duce la bloc parţial neuromuscular, în pofida răspunsului imun de anticorpi antimuşchi scheletal. Cînd timectomia are loc la două săptămîni de la imunizare, durata blocului neuromuscular se reduce de la 10 zile la 3 zile.

Această ipoteză a fost confirmată prin transferul blocului neuromotor unui recipient singenic normal, prin introducerea într-o cameră cu milipori a timusului unui cobai bolnav de timită.

Blocul neuromuscular parţial realizat la animalul de experiment prin inducerea timitei experimentale, prin tehnici imunologice, a fost confirmat prin trasee electromiografice caracteristice M.G. umane, cu revenire la normal după administrare de anticolinesterazice.

3) Şoarecele şi şobolanul.

Antigenele tisulare timice sînt compuse din determinanţi citoplasmatici şi de suprafaţă, iar antigenicitatea celulei timice e diferită de cea a limfocitelor splenice şi ganglionare. S-au preparat anticorpi faţă de microsomul timic al şobolanului şi şoarecelui: într-o fază ulterioară aceşti anticorpi au fost puşi în prezenţa diverselor seturi de limfocite, remarcîndu-se areactivitatea celulelor medulare, slaba reacţie a limfocitelor periferice şi intensul răspuns al timocitelor.

Preparatul diafragmei de şobolan a servit ca test al demonstrării descreşterii potenţialelor plăcii terminale în timita experimentală.

Şobolanii cu timită experimentală dovedesc o înaltă sensibilitate la d-tubocurarină.

Studii ale transmiterii neuromusculare la şobolanul Lewis „inbred" cu grefă timică, sugerează că factorul ce blochează transmiterea este secretat fiziologic de timus. Acest factor se numeşte timină. Această polipeptidă, dacă este injectată repetat subcutanat la şobolani şi cobai, duce la bloc neuromuscular parţial, iar dacă este injectată intraperitoneal, la miozită diafragmatică. Există două polipeptide timice: timina, care determină blocul sinaptic şi timotoxina, ce determină miozita.

Timina din timusul viţelului determină bloc neuromuscular şi scăderea sensibilităţii post joncţionale la acetylcholină.

S-a reuşit inducerea blocului neuromuscular prin imunizare cu extracte timice la şoarece. Mai mult, s-a transferat acest bloc prin limfocite ori ser al animalului miastenic, injectîndu-le i.v. unui recipient singenic normal ori timectomizat.

S-a transferat pasiv miastenia gravis cu imunoglobulină de la şoarecele donor cu MGEA (miastenie gravis experimentală autoimună) cronică într-un recipient normal singenic. Au fost detectate atît Ig cît şi C' în expansiunile terminale ale faldurilor joncţionale ale plăcuţelor terminale (347).

Scanned with OKEN Scanner

4) Iepurele NZW.

A fost imunizat cu receptor Ach al organelor electrice ale lui Electrophorus electricus ori Torpedo California (344), inducîndu-se realizarea MG experimentale autoimune.

II. MODEL NATURAL ANIMAL

1) Rozătorul Mastomys: poate prezenta cu multă frecvență timoame asociate cu miozită, atrofie a mușchilor scheletici, miocardită severă (33%), anticorpi circulanți antimuşchi scheletici, reactivi cu striațiile scheletice și miocardice, situație similară cu M.G. timomatoasă a omului.

2) Cîinele poate prezenta uneori timoame asociate cu miastenia gravis.

Considerații finale

Datele clinice, imunhistopatologice, genetice, cît și cele oferite de modelul animal natural și experimental atestă mecanisme celulare și humorale de tip autoimun în patogeneza MG, care se divid în două mari procese autoagresive, față de receptorul Ach și față de timus.

A. Autoagresiunea față de receptorul Ach neuromuscular, prin mecanism imunologic tip V este fundamentul ce suportă conceptul miasteniei gravis ca boală de receptor, incluzînd-o astfel în constelația bolilor autoimune endocrine (tiro-paratiro-pancreatice) și neuropsihice (schizofrenia, B. Parkinson).

Demonstrarea unui număr scăzut de receptori Ach în MG, a localizat defectul transmiterii neuromusculare în membrana postsinaptică. Rolul antigenic al acestui receptor e determinat prin modelul animal experimental care furnizează dovada naturii autoimune a bolii. MG autoimună experimentală indusă prin imunizare cu receptori Ach a realizat un excelent model animal. S-a demonstrat că anticorpul anti RAch este heterogen și multiclonal (728) și că activitatea sa este mediată de complement. Mai mult, pentru reușita transferului pasiv al MG autoimune experimentale cu anticorpi, este necesară prezența C' (735). Prezența de anticorpi circulanți anti RAch și localizarea lor ultrastructurală la plăcuța neuromotorie, sugerează că ei sînt componentul major al fenomenului blocadei neuromusculare miastenice, iar biopsia musculară a membranei postsinaptice relevă prezența de IgG și C'. Acest ultim fapt sugerează că activarea C' in vivo se asociază lizei focale a membranei postsinaptice. S-a demonstrat la șobolanul cu MGAI că receptorii Ach sînt degradați de anticorpul anti RAch.

În felul acesta s-a stabilit o relație de cauzalitate între legarea anticorpilor anti RAch și reducerea densității receptorilor pe unitatea de suprafață și/sau desensibilizării receptorilor colinergici la mediatori, cu

Scanned with OKEN Scanner

deteriorarea transmiterii neuromusculare (735). Dispariţia receptorului Ach din punct de vedere funcţional, în situaţia de coborîre a sensibilităţii Ach la nivelul plăcii neuromusculare, duce la reducerea marginii de siguranţă a transmiterii neuromusculare.

Anticorpii circulanţi anti RAch (1056) sînt principalul factor patogen în MG. Variabilele imunologice şi neurofizice contribuie la severitatea bolii (1162).

Chiar în cazul miasteniei induse de penicilamină boala este asociată cu anticorpi anti RAch (1105).

Producerea de anticorpi anti RAch de către lc B rezultă fie din celule timice anormale, fie din dezechilibrul populaţiilor limfoide. Treapta iniţială în fenomenul autoimun rămîne controlul genetic (284).

B. Anomaliile timice (hiperplazie, timom) uzuale în MG se datorează după unii autori (284) determinanţilor comuni timici şi RAch, care sînt atacaţi de acelaşi tip de anticorpi anti RAch.

Autoagresiunea faţă de timus, poate fi determinată de mutaţii în limfocitul stem medular, ori timocit; infecţii virale timice; tumori timice; imunizare cu antigen timic; anticorpi cross-reactanţi faţă de antigenitatea timică de tip microbian ori muscular; imunizare cu heteroantigene musculare cu elaborare de anticorpi antimuşchi scheletic. Această agresiune antitimus duce la timita autoimună, cu eventuală desechestrare a celulelor mioide şi secreţie de timină.

Prin timină, conjugată eventual cu anticorpii antimuşchi scheletici se poate iarăşi ajunge la agresiune asupra receptorului neuromuscular (mecanism imunologic tip V). Întrucît există o asociere frecventă a MG cu anomalii timice, iar efectul timectomiei este bun, s-au făcut încercări pentru izolarea unui factor timic, care blochează această transmitere neuromusculară. S-a izolat un asemenea factor din timusul de viţel, de tip polipeptidic, timina, care induce bloc neuromuscular de tip miastenic, cînd este injectat la cobai ori şobolan.

Efectul asupra potenţialului de membrană poate fi datorat şi anticorpilor serici şi lc sensibilitate + factori solubili (limfokine) din HI.

E posibilă şi citotoxicitatea celular mediată, dependentă de anticorpi (CCDA) ca şi în B. Hashimoto (mecanism VI).

Scanned with OKEN Scanner

II. CONSTELAȚIA BUCO-INTESTINALĂ ȘI TEGUMENTARĂ

ULCERELE BUCALE ȘI INTESTINALE RECURENTE

Ulcerele bucale și intestinale recurente afectează mucoasa orală cu o incidență în populație între 10—34% existînd 3 tipuri:

— ulcerele aftoase minore
— ulcerele aftoase majore
— ulcerele herpetiforme

Asocierea unuia din aceste 3 tipuri cu manifestări genito-oculo-cutaneo-articularo-vasculo-neurologice formează cadrul sindromului Behçet.

ULCERELE AFTOASE MINORE SAU AFTELE MICKULICZ

Se întîlnesc cel mai frecvent (80%) între 10—42 ani, preferențial la femei (precedînd menstruația), cu localizarea frecventă la nivelul buzelor, obrajilor și marginilor limbii, durînd 4—14 zile, cu rată recurențială 1—4 luni, fără semne generale.

ULCERELE AFTOASE MAJORE

Cunoscute ca „periadenite mucoase necrotice recurente" apar mai rar (<10% din pacienții cu ulcere aftoase) cu evoluție clinică mai severă, dificultate la mîncat și înghițire, pierdere în greutate. Ulcerele sînt ne-

Scanned with OKEN Scanner

crotice, mimează cariochineza, localizîndu-se și pe palatul moale și regiunea tonsilară. Recurența e frecventă, durata unei ulcerații ținînd pînă la 40 zile, terminîndu-se uneori cu cicatrici. Se pot asocia cu eritemul migrator al limbii și apar cu incidență crescută la bolnavii cu RCH.

ULCERELE HERPETIFORME

Caracterizate prin puzderie de ulcere mici ($\leqslant 100$) afectînd orice parte a gurii, mai frecvente la femei, cu incidența scăzută ($<10\%$), acompaniate de dificultate la mîncat, înghițit, disfagie, pierdere ponderală. Recurența survine de obicei înaintea vindecării puseului anterior (7—14 zile).

SINDROMUL BEHÇET

Constă din asocierea unuia din cele 3 tipuri de ulcere aftoase recurente bucale, cu cel puțin una din manifestările cutanate, oculare, genitale, vasculare, articulare, gastro-intestinale, neurologice ori tromboflebitice (tabel 15).

TABEL 15

Sindromul Behçet

Manifestări clinice	Ulcere orale (90%) Ulcere genitale (60—85%) Leziuni oculare (30—85%) Leziuni cutanate (50—85%) Leziuni articulare (20—60%) Leziuni neurologice (20—30%) Tromboflebite (10—25%) Leziuni gastro-intestinale (5—50%)
VSH	↑
Ig A salivară	↑
Autoanticorpi	↓
Anticorpi față de antigene ale mucoasei bucale	↑
Citotoxicitatea limfocitelor în culturi de celule epiteliale bucale	↑

Scanned with OKEN Scanner

Ulcerele orale sînt prezente la 90—100% din bolnavi, fiind reprezentate prin unul din cele 3 tipuri recurente. Ulcerele genitale, la fel de frecvente, survenind la 64—84% din bolnavi cu predominenţă la femei (de 2 ori mai mult) interesează vaginul, labiile, clitorisul, iar la bărbat penisul şi scrotul. Leziunile cutanate (48—85%) îmbracă unul din cele 3 aspecte: eritem nodos, multiform, ori pustulos.

Manifestările oculare (27—85%) în ordinea frecvenţei descrescînde: iridociclită, uveită cu hipopion, atrofie optică, alterarea vaselor retiniene, coroidită, conjunctivită recurentă, keratită, hemoragii.

Tulburările neurologice (20—30%) pot fi de tipul paraliziei pseudobulare, sclerozei multiple, parezelor, survenind la cîţiva ani după apariţia leziunilor mucocutanate.

Manifestările articulare (18—64%) constau din artralgii, tumefieri, redoare la nivelul genunchilor, coatelor, umerilor, pumnilor, cu afectare rarisimă a articulaţiilor mici.

Tulburările gastro-intestinale apar mai rar (3—50%) sub formă RCH şi mai des ca afectări ale intestinului subţire cu diaree, anorexie, balonări.

Leziunile vasculare (12—15%) sînt de tipul tromboflebitelor şi anevrismelor arteriale.

S-a demonstrat prezenţa depozitelor imune la nivel glomerular.

Pe baze clinice s-a făcut o separare a sindromului Behçet în grupul muco-cutanat şi neuro-ocular, deoarece s-a remarcat că pacienţii cu manifestări neurologice au coafectări oculare în 92% din cazuri. Celelalte manifestări sînt adiţionate facultativ ambelor subgrupe.

Imunohistopatologia ulcerelor recurente orale şi sindromul Behçet.

Infiltraţia intensă limfoplasmocitară, distribuită în special perivascular, sugerează reacţia de H.I.

În eventualitatea necrozei se constată şi infiltraţii cu polinucleare. Leziunile vasculare absente în ulcerele recurente, constituie o trăsătură fundamentală a sindromului Behçet constînd din tromboze cu proliferare endotelială şi necroză fibrinoidă.

Creşterea IgA şi IgG serice cunoaşte valori maxime în ulcerele aftoase majore.

În sindromul Behçet se detectează nivele înalte de IgA.

O trăsătură fundamentală a acestor afecţiuni o constituie prezenţa anticorpilor faţă de omogenatul salin de mucoasă bucală. Anticorpii hemaglutinanţi sînt crescuţi la 80% din bolnavii cu ulcere aftoase şi sindromul Behçet, şi mai puţin (20%) în varianta hepatică, faţă de lotul de control (10%).

Anticorpii aparţin predominent clasei de IgM.

Acelaşi preparat antigenic induce transformare limfocitară în toate variantele, mai puţin cea herpetiformă. Omogenatul de piele determină de asemenea răspuns blastogenetic limfocitelor bolnavilor cu sindrom Behçet şi ulcere aftoase majore.

Blastogeneza limfocitară arată o relaţie liniară cu evoluţia clinică a bolii, sugerînd rolul IMC atît în ulcerele aftoase recurente cît şi în sindromul Behçet. Ipoteza este confirmată de efectul citotoxic al limfocitelor „bolnave" pe culturi de celule epiteliale bucale, cît şi de reacţii tegumentare de tipul HI faţă de preparate din omogenatul leziunilor scrotale ale bolnavului cu sindrom Behçet.

Scanned with OKEN Scanner

Cointeresarea multitisulară în sindromul Behçet poate fi explicată fie prin determinanţi antigenici comuni gurii, faringelui, esofagului, conjunctivei, vaginului, pielii, colonului, ce intră în conflict cu anticorpi cross-reactanţi faţă de antigene ale unor eventuale microorganisme, fie prin pierderea toleranţei imunitare prin mutaţii secvenţiale la nivelul limfocitului stem, cît şi prin nivelele înalte de imunocomplexe circulante (499).

Complexele imune au fost găsite la 55% din bolnavii cu sindrom Behçet şi la un foarte mic număr din cei cu ulceraţii orale.

Aceasta a confirmat faptul că tabloul multifocal în sindromul Behçet este mediat prin complexe imune. Mai mult, chiar leziunea centrală în acest sindrom este vasculita, care poate fi lesne determinată de complexele imune inductoare ale activării complementului (730).

Examenul electronomicroscopic al serului a revelat fragmente de membrană care rezultă din liza celulară datorită acţiunii complexelor imune şi complementului (731).

Cu ajutorul markerilor HLA s-au diferenţiat ulcerele orale recurente de sindromul Behçet.

Modelul animal

O boală asemănătoare sindromului Behçet a fost indusă şobolanului prin adjuvant complet Freund, care a determinat leziuni nodulare cutanate, genitale, poliartrită, iridociclită, conjunctivită şi diaree.

Factorii etiologici incriminaţi în autoimunitatea bucală sînt:

1. Precipitanţi: traume, stressuri.
2. Favorizanţi: perturbaţii hormonale (menstruaţia şi pubertatea favorizează boala iar sarcina, vindecarea).
3. Familiali: incidenţa crescută la descendenţii părinţilor cu aceste afecţiuni.
4. Microorganisme: microbieni (forme L ale streptococului sanguinis), virali (în special în sindromul Behçet).

Manifestări bucale ale altor boli autoimune pot fi întîlnite în: pemphigus vulgar şi vegetans, pemphigoidul mucos, LES, anemie pernicioasă, sindrom Sjögren.

RECTOCOLITA HEMORAGICĂ (RCH)

Este o boală a intestinului gros, constînd din inflamaţia cronică difuză a mucoasei şi submucoasei, cu ulceraţii şi infiltraţii limfoplasmocitare, întinderea lezională şi severitatea clinică variabilă, manifestată prin scaune diareice mucosanghinolente, aspect proktoscopic tipic, hipergamaglobulinemie IgM, anticorpi serici anticolon, cu evoluţie ce poate fi fulminantă, intermitentă ori continuă, avînd etiologie multifactorială şi mecanism patogenic autoimun, de complexe imune şi limfocite citotoxice.

Dezvoltarea structurilor limfoide din lamina propria este un proces ontogenetic timodependent, răspuns la germeni ce invadează şi populează

Scanned with OKEN Scanner

intestinul. Sursele limfocitare din aceste formaţiuni limfatice le constituie canalul toracic, sîngele, plăcile Peyer.

Majoritatea plasmocitelor din mucoasa intestinală produc IgA secretorie (11 S) care este secretată în abundenţă în tractul digestiv, devenind şi o importantă sursă pentru IgA circulantă.

Patologia autoimună a tractului gastrointestinal poate fi tributară antigenelor exogene (alimente conservate, insecticide ce contaminează hrana, virusuri, microbi) cu mecanism de perturbare a antigenicităţii selfului, ori poate fi încadrată ca poliautoagresiune cu pierderea toleranţei imunitare.

Independent de aglutinogenele eritrocitare de tip ABO, celulele secretoare de mucus ale tractului digestiv posedă antigene de grup, realizîndu-se la om şi şobolan un sistem de izoanticorpi naturali specifici (x, y). Individul ce prezintă anticorpul seric natural x, anticolon, nu posedă la nivelul mucoasei intestinale antigenul corespunzător (X) evitîndu-se astfel in situ, reacţia antigen-anticorp.

Există o similitudine antigenică a unor determinanţi de suprafaţă a bacteriilor ce populează colonul, cu antigene de la nivelul mucoasei intestinale. Spectrul de isoanticorpi de grup digestiv ar selecta flora intestinală, în timp ce germenii cu antigene înrudite antigenului de pe mucoasa colică s-ar bucura de un grad de toleranţă imunologică, populaţia microbiană neînrudită antigenic cu mucoasa colică fiind considerată „non self" şi astfel recunoscută imunologic. În cazul unei infecţii masive ori persistente, asociată unui deficit al sectorului limfocitar T, îndepărtarea germenilor (clearance) este împiedicată realizîndu-se o situaţie analogă hiperimunizării. Are loc o producţie din ce în ce mai crescută de anticorpi, atît faţă de germeni, cît şi prin mecanism crossreactant de anticorpi faţă de antigene alogene ale mucoasei colonului (nu autologe). Pe de altă parte hiperimunizarea creează condiţii de pierdere a toleranţei imunitare faţă de determinanţii antigenici tisulari proprii, înrudiţi imunologic cu antigenele microbiene (1292).

Clearance-ul imunologic defectuos duce astfel la acumulare de antigene străine (microbiene), de anticorpi antibacterieni, dar şi anticolon alogen, favorizînd mecanisme patologice de complexe imune.

Fenomenele inflamatorii consecutive îşi pot mări amploarea în situaţia unei imunoglobulinogeneze G şi E crescută şi IgAS scăzută la nivelul organului bolnav, ceea ce se întîmplă în RCH.

Autoagresiunea colică realizează şi aspecte de perturbare antigenică, prin alterarea configuraţiei antigenice la nivelul epiteliului intestinal, în urma atacului microbian ori al limfocitelor citotoxice. Germenii pot induce neoantigene la nivelul mucoasei fie jucînd rol de haptenă fie prin produşi microbieni ce se încorporează epiteliului mucoasei.

Aceste consideraţii în ceea ce priveşte semnificaţia anticorpilor anticolon explică de ce aceştia nu sînt răspunzători de instalarea RCH, nu sînt corelaţi cu titrul fazei evolutive, duratei, severităţii ori extinderii lezionale a bolii, deci nu sînt decelaţi imunofluorescent la nivelul epiteliului colonului şi nu au efect patogen în culturile de ţesut colonic fetal, neeliberînd ^{32}P cuplat de celule colonice. Anticorpii anticolon sînt de fapt izoanticorpi de grup digestiv, ce apar prin imunizare cu bacterii intestinale ce generează fenomene inflamatorii de tip alergic III.

Scanned with OKEN Scanner

Autoanticorpii anticolon au incidenţă înaltă în RCH (⩽ 100%) putînd fi detectaţi prin hemaglutinare, precipitare în gel, imunofluorescenţă, RFC. Aparţin claselor imunoglobulinice AGM, unii bolnavi posedînd anticorpi din mai multe clase. Nu au specificitate de specie, organ, boală, survin şi în alte boli, iar în RCH apar secundar leziunilor colonului.

Pot fi induşi experimental la iepure, şobolan prin imunizare cu extract de colon, respectiv de şobolan, iepure, cu extracte de colon alogene, antigene bacteriene înrudite cu ale tractului digestiv (E coli+adj. Freund) cu lipopolizaharidul extras din E coli 014 (1292).

Pot fi inhibaţi prin inoculare cu extractul lipopolizaharidic E 014. Antigenul pe care-l recunosc e un constituient citoplasmatic în celulele producătoare de mucus şi este prezent în intestinul gros, ganglioni colici, ducte biliare, intestin subţire (1292).

Prezenţa lor în titru foarte înalt în RCH (fără a avea rol patogen direct) cît şi la rudele bolnavului (F > B) ori la bolnavii fără afecţiuni intestinale, persistenţa după proctocolectomie totală, titruri crescute de anticorpi faţă de lipopolizaharidul E coli 014 la rudele feminine sugerează că alături de mecanismul crossreactant şi neoantigenic, în egală măsură în apariţia acestor anticorpi anticolon joacă rol pierderea toleranţei imunitare, probabil secundare unor fenomene mutaţionale somatice secvenţiale ce au loc în limfocitele stem medulare. În favoarea acestei ipoteze vin o serie de date genetice, stochastice şi imunologice: prevalenţa de vîrstă şi sex (169); agregarea familială cu autoanticorpi multipli, RCH ori alte boli autoimune, aspectul poliautoagresiv constînd din asocierea cu alte condiţii autoimune (boli, autoanticorpi) şi măduva osoasă cu bogată infiltraţie limfoplasmocitară.

Argumentele genetice, stochastice şi imunologice subordonează mecanismul patologic al bolii unor evenimente ce au loc la nivelul organelor centrale ale sistemului imun, tulburările sectorului limfocitar T constituind fundalul pe care dealtfel se desfăşoară RCH.

IMUNITATEA CELULAR MEDIATĂ

■ Limfocitele bolnavilor cu RCH şi B. Crohn manifestă citotoxicitate faţă de celule epiteliale de colon autolog, omolog şi normal, in vitro, fără fixare de complement. În mai puţin de 2 ore, în mediul de ţesut de celule colonice cuplate cu ^{32}P şi ^{14}C limfocitele T citotoxice determină eliberarea substanţei radioactive (390).

Citotoxicitatea persistă şi în faza de remisiune clinică şi se pierde după colectomie. Poate fi înfăptuită şi de extracte limfocitare sugerînd că limfokinele sînt responsabile ale citotoxicităţii limfocitare.

Efectul citotoxic poate fi inhibat prin preincubarea limfocitelor bolnavului cu ser antilimfocitar, ser omolog de la bolnavi RCH şi boala Crohn, ori cu extract lipopolizaharidic E coli 0119 : B_{14}.

Citotoxicitatea poate fi obţinută prin incubarea limfocitului normal cu LPS 0119 : B_{14}, ori cu ser de la bolnavul cu RCH ori boala Crohn.

Abolirea efectului citotoxic al limfocitului bolnavului cu ser de la bolnav omolog, se datorează anticorpilor dirijaţi împotriva antigenelor de mucoasă intestinală (respectiv de floră microbiană) de la bolnavul

Scanned with OKEN Scanner

omolog. Astfel bolnavul cu antigen bacterian mucoasă Y conține anticorpi anticolon x încît citotoxicitatea limfocitului bolnavului cu anticorpi anticolon y și antigen bacterian mucoasă intestinală X, va fi abolită prin ser al bolnavului (omolog) cu anticorpi anticolon x.

Citotoxicitatea este realizată în primul rînd de limfocitele T, macrofage, monocite. Limfocitele T cuplate ca acțiune anticorpilor circulanți sub formă de complexe imune arată de asemenea citotoxicitate în RCH și B. Crohn.

■ Injecția intradermică de limfocite omologe în RCH dă reacție de hipersensibilitate întîrziată, iar injecția intramucoasă rectală determină vascularită tipică.

■ Blastogeneza limfocitului T este deteriorată atît în RCH cît și în B. Crohn, prin deficit de răspuns la mitogene nespecifice (PHA) și extracte de E coli 0119 : B_{14} în timpul bolii, cu normalizare în perioada de remisiune (390, 444, 688).

Comportamentul factorilor eliminați de limfocitul T activat (MIF). Inhibarea migrației leucocitelor, indusă sporadic de antigen, acceptată ca model al hipersensibilității întîrziate, este realizată în cadrul RCH prin omogenat de mucoasă de colon. Testul este destul de sensibil reflectînd evoluția clinică a bolii: în timpul perioadelor active este pozitiv intens, slăbind în remisiune și dispărînd după colectomie.

ROLUL COMPLEXELOR IMUNE

Complexele imune circulante de RCH, reflectă formarea complexelor Ag—ac în mucoasa inflamată. În patologia bolii fenomenele complexelor imune joacă rol important, depinzînd de mărimea complexelor. Complexele realizate la echivalență determină granuloame.

Titrul complexelor imune în B. Crohn este strîns corelat stării clinice. Serul bolnavului cu RCH și B. Crohn poate inhiba citotoxicitatea mediată de limfocit, factorul inhibitor fiind un complex imun mic ce conține 5 molecule IgG.

FACTORI IMUNOLOGICI LOCALI

De la normal la formele grave de RCH există o continuă scădere de la valoarea ∞ spre 1 a raportului. Plasmocite secretoare a IgA/Plasmocite secretoare IgE cît și diminuarea raportului. Plasmocite sintetizatoare IgA/Plasmocite sintetizatoare IgG. Creșterea densității plasmocitelor secretoare de IgE regim local reaginic, în timp ce a imunocitelor G poate fi considerată răspunzătoare de cronicizare ori recurențe (145, 71) fiind probabil în legătură cu stimularea antigenică bacteriană anaerobă. Blocarea compartimentului secretor (Ig AS) este primul factor ce duce la scăderea apărării locale antibacteriene și are în general un determinism genetic. Combinată cu defecțiunea imunologică a sectorului T canalizează

Scanned with OKEN Scanner

boala spre reținere de heteroantigene. În fine, dacă se adaugă sinteza locală, în exces, de IgG, sînt favorizate complexele ag—ac IgG, puternice activatoare ale complementului, cu realizarea bolii de complexe imune. Apariția și îmbogățirea locală cu imunitate E încarcă prin caracterul reacțiilor reaginice simptomatologia inflamatorie, explicînd caracterul fulminant al situațiilor cupraacute adesea letale.

Patologia RCH însumează o multitudine de factori, dintre care majoritatea au determinism genetic, la care se suprapun factori exogeni variați. Din cauza aspectului multifactorial apar situații aparent contradictorii ce se opun unei urmăriri clare a filiației cauzelor și efectelor. Totuși — imunohistopatologia bolii, caracterizată prin infiltrate limfoplasmocitare în submucoasă și la nivelul măduvei osoase, prezența de autoanticorpi serici (deși fără afinitate pentru mucoasă autologă și fără citotoxicitate), modificările tipice ale imunității celular mediate (citotoxicitate, factori de inhibiție a migrării macrofagice și leucocitare, teste anormale ale blastogenezei), scăderea indicelui local de IgAS cu creșterea IgG și IgE, fenomene de boală de complexe imune;

— agregarea familială a bolii cu autoanticorpi multipli, RCH ori alte boli autoimune;

— asocierea de alte condiții autoimune (boli, autoanticorpi) la bolnav;

— prevalență de vîrstă și sex a bolii pe o curbă semilogaritmică evocînd autoimunitatea;

— evoluția clinică în puseuri succesive, în fazele active asistînd la o recrudescență a fenomenelor autoimune, atît humorale cît și mediate celular;

— efectele nete de ameliorare a bolii sub corticoizi, imunosupresive, colectomie impune subordonarea mecanismului de producere a bolii unei perturbații de tip autoimun, prevalent prin pierderea toleranței imune, cu determinism genetic și probabilitate de mutații spontane în limfocite stem medulare. Se pot adăuga elemente de perturbare de tip neoantigenic determinate în special de procesul de hiperimunizare prin infectare persistentă colică, cu mecanism de tipul bolii de complexe imunologice.

Studiile efectuate (478) pe diversele populații limfocitare au arătat în boala lui Crohn următoarele:

- Atît în boala Crohn incipientă, cît și în alte boli inflamatorii acute se constată limfocitoză, cu creștere numerică a limfocitelor T și B și cu menținerea în limite normale a celulelor nule.
- În boala Crohn incipientă, dar activă, limfocitele scad și în special limfocitele T.
- În boala Crohn cronică, de lungă durată, limfocitele scad în totalitate, atît cele T cît și B.
- În boala Crohn cronică, dar activă, limfocitele nule cresc.
- Perturbarea IMC este o manifestare a bolii și nu o cauză a ei; imunostimulatoarele ca BCG rămînînd fără efect (1038).
- Deteriorarea IMC se traduce prin răspuns scăzut față de tuberculină și 2,4 DNB. Stimularea limfocitelor la PHA este scăzută.
- Boala Crohn reflectă patologie limfocitară B, cu hiperplazie a ariilor limfocitare B în ganglioni, cu absența celor paracorticale (lc T), cu

Scanned with OKEN Scanner

abundență, pe secțiune, a limfocitelor cu imunoglobuline pe suprafață (IgG și IgM), receptori C, absența naftilacetatesterazei și fosfatazei acide (823).

■ Ca și în RCH, nivelul crescut al limfocitelor B și scăzut al limfocitelor T (63) se constată prin rozetarea EA și EAC (765). Totuși în ambele situații se remarcă un număr crescut de celule B cu IgE (934).

■ Se constată seric creșterea lizozimului și IgA (696), a complexelor imune circulante, a nivelului alfa 1 antitripsinei, cît și scăderea fierului (376).

■ Chemotaxia defectivă a neutrofilelor este corectată cu levamisol (984), iar rezultatele terapeutice cu steroizi sînt bune (1200).

PIELEA

Pielea este un organ compus din diferite tipuri celulare și materiale intercelulare (colagen, reticulină, elastină, substanță bazală nefibrilară etc.), cu structuri accesorii (glande sebacee, foliculi piloși, fibre musculare netede) cu numeroase antigene comune ale altor organe ori țesuturi.

Mai mult decît oricare alt țesut, este supusă unor numeroase modificări de mediu, care îi pot induce alterări ale antigenicității. Neglijarea acestui considerent, tradusă prin folosirea intempestivă, în cursul civilizației actuale, a unei nesfîrșite game de proceduri (fizice, chimice ori biologice) poate avea adesea ca efect apariția de neoantigene la nivelul tegumentelor. În special suferințe imune și autoimune legate de țesutul conjunctiv pot fi generate prin supunerea pielii unor influențe exterioare. Diferite zone ale pielii posedă specificitate antigenică (1385), deoarece imunizări cu extracte de piele dintr-o anumită zonă determină leziuni regionale corespunzătoare.

Din punct de vedere al antigenelor pielii pot fi considerate două structuri: epitelială și conjunctivă.

Țesutul conjunctiv prezintă o multiplă potențialitate de constituiente antigenice, dintre care cele mai cunoscute sînt colagenul și substanța fundamentală.

Serurile cu specificitate anticolagen obținute pe iepure și cobai demonstrează reactivitate și față de reticulină. Deși colagenul are o slabă antigenicitate, formele sale degenerate, cît și produsele obținute din ruperea colagenului sau derivatele sale peptidice se dovedesc toate foarte bune autoantigene.

Peptide legate de colagen ca poli L prolina, poli L prolina glicina și poli L prolina L acetyl-hidroxi-prolina-glicina îi pot mări antigenicitatea (610).

Acetilarea colagenului sau a unor peptide le pot conferi proprietăți antigenice, un asemenea proces stînd la baza elastozei senile.

Substanța fundamentală:

Scanned with OKEN Scanner

Deşi polizaharidele bacteriene au specificitate antigenică, polizaharidele substanţei fundamentale (acidul hialuronic, condroitin sulfaţii, keratosulfatul şi heparina) sînt tolerate.

Degradarea acestor substanţe prin enzime (de ex.: hialuronidaza) pot evidenţia determinanţi ascunşi antigenici.

ANTIGENELE EPIDERMICE

1) Celulele epidermice sînt bogate în antigene de transplant care răspund la reacţia homografă.

2) Keratina solubilă este antigenică; situaţia sa, virtual extracorporală, sugerează că nu face parte din antigenele înregistrate ca self în procesul de toleranţă imunologică.

3) Investigaţii făcute pe cobai au dus la izolarea unei proteine a pielii solubile, în sol. Tyrode, care reacţionînd cu haptene (ca clorura de picril, fluorodinitrobenzen) capătă modificări ce pot induce hipersensibilitate de contact, cu demonstrare atît a HI cît şi a anticorpilor circulanţi.

Concluzii

— Autoantigenicitatea pielii este în general indusă prin alterarea unor proteine de piele de către dezordini tisulare traumatice, infecţii bacteriene, acţiuni enzimatice ori substanţe chimice. Determinanţi antigenici sînt produşi ca rezultat al interrelaţiei substanţelor diverse cu colagenul, elastina ori polizaharidele peptidice din piele.

Autoimunizarea poate apare uneori spontan (1385).

Reacţiile autoimune întîlnite în patologia dermatologică umană pot fi de tipul III şi IV.

Gamaglobulinele sînt localizate de obicei în corpul papilar şi regiunea reticulară a corionului, zonă mărginită de MB sub formă de depozite.

Modelul animal experimental a căutat să definească potenţialul de antigenicitate a pielii cît şi modul de apariţie a autoimunităţii. Astfel:

- Iepuri injectaţi anterior cu emulsie de piele donor în ACF, demonstrează la o grefă de piele, o rejecţie accelerată, cu prezenţa concomitentă de alopecie şi dermatoză întinsă (1335).
- Cobai imunizaţi prin injecţii intradermice de antigen piele în AFC, prezintă de asemenea o dermatoză întinsă, asociată cu alopecie (1385) şi hipersensibilitate la extractele saline de piele autogenă.
- Autoimunizarea poate apărea spontan, cum s-a putut demonstra prin obţinerea ei exclusiv prin doze mari de AFC. Potenţialitatea pielii de autoimunizare la apariţia unor condiţii favorabile de mediu, ce acţionează ca „trigger", constituie în acelaşi timp un model pentru A.I. în

Scanned with OKEN Scanner

general. Mai mult, e posibil ca pielea să constituie o stare naturală autoimună, în care antigenele prezente răspund la diversele semnale exogene prin reacţie autoantigen-autoanticorp (610).

ECZEMA

Este o afecţiune inflamatorie interesînd epidermul, cu plurietiologie, cu fundament histologic spongios, formarea de vezicule şi infiltraţii limfocitare perivasculare şi la joncţiunea dermoepidermică, cu mecanism patogen autoimun tip IV. Implicarea antigenelor pielii este certă, iar autoimunitatea în eczemă este argumentată prin:

1) proprietatea serului bolnavilor în perioada activă a bolii:

— de a aglutina particulele inerte pe care sînt absorbite extracte de piele normală, aglutinabilitate ce poate fi anulată prin prealabilă absorbţie cu suspensii de celule epidermice umane;

— de a acţiona citotoxic, complement dependent în culturi de ţesut de piele umană, la nivelul stratului granulos (mărind granularitatea, vacualizarea şi determinînd picnoze nucleare);

— de a determina, prin inoculare la alte persoane decît bolnavi, o reacţie imediată, explozivă, veziculară la nivelul pielii, activitate ce poate fi anulată prin absorbţie prealabilă cu suspensii de celule tegumentare.

Activitatea serului este determinată de constituentul gamaglobulinic G faţă de antigenul din stratul granulos.

2) Reacţie cutanată de tipul H.I. la extracte de piele.

3) Culturile de limfocite ale pacienţilor cu eczemă infantilă, în care au fost introduse extracte de piele, arată o activitate mitotică crescută, cu diferenţiere evolutivă spre plasmocite (522).

4) Anticorpi faţă de piele prezenţi în ulceraţiile tegumentelor (222), dermatita exfoliativă şi eczemă.

5) Aglutinine antipiele în diverse boli ale pielii (975).

6) Autoanticorpii antipiele injectaţi în piele determină indurаţii.

Serul ar acţiona cu un antigen autolog din piele, fie epidermic fie dermic. Acest antigen este endogen şi posibil graţie inflamaţiei să capete caractere neoantigenice. Autoanticorpii antipiele contribuie la modificările eczematoase, dar nu le iniţiază.

Hipersensibilitatea la albuş de ou, la nou-născuţi cu eczemă constituţională, care nu au venit în prealabil în contact cu acest alergen, confirmă ipoteza preexistenţei anticorpilor faţă de albuş de ou, probabil printr-un proces mutaţional la nivelul limfocitelor stem, cu apariţie de clone de limfocite ce elaborează acest anticorp anormal.

Modelul animal al eczemei porcine este exprimat prin leziuni cutanate asemănătoare eczemei umane (973). În prezenţa serului bolnav se constată aglutinarea hematiilor tanate acoperite cu extracte de piele. Testele cutanate cu ser bolnav sînt pozitive numai la animalul bolnav. Aceste

Scanned with OKEN Scanner

date sugerează că la pielea normală antigenul este intracelular, inaccesibil anticorpilor circulanţi cît şi celulelor imune competente.

Inflamaţia cronică, dozele mari de adjuvant Freund ar iniţia autoimunitate tegumentară creînd această accesibilitate a antigenelor faţă de sistemul imunologic competent.

Această ipoteză a fost confirmată de experimentul prin care s-a demonstrat rolul reacţiei grefei faţă de gazdă la şobolani toleranţi. Toleranţa s-a stabilit la suşa Sprangue Dawley (S.D). imediat postnatum, prin inoculare de splenocite ale suşei donorului Fischer (Lewis). F(L).

La maturitate s-au injectat doze mari de asemenea splenocite F (L).

Nu s-au observat modificări de lezare a tegumentelor gazdei, decît cînd s-a realizat o autogrefă de piele, care a fost rapid aruncată prin reacţie tipică de homogrefă, cu acceptare însă a grefei de piele a donorului respectiv.

R (S—D) tolerant faţă de D (F).

1) Injectare de splenocite D acceptate, dar agresive.
2) Homografa D acceptată.
3) Autografa R respinsă.

Autoimunitatea, frapant asemănătoare unei situaţii „runt", se realizează în acest experiment prin reacţia G.v.H (F faţă de SD).

În patologia umană există situaţii ca cea a ulcerului cronic de gambă, în care autografele eşuează, după un model similar al rejecţiei de grefă, constatîndu-se prezenţa de anticorpi antipiele circulanţi.

SCLERODERMIA DIFUZĂ (SCLEROZA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ)

Este o boală a ţesutului conjunctiv, caracterizată prin scleroatrofia difuză şi progresivă a pielii şi a altor organe, cu substrat histologic, umflarea şi hipertrofia colagenului formînd ţesut gros şi compact, fragmentarea fibrelor elastice, depolimerizarea mucopolizaharidelor şi fibroză periarterială splenică cu mecanism autoimun, constînd din hipergamaglobulinemie şi autoanticorpi multipli şi imunitate celular mediată faţă de colagen (1239).

În sclerodermie are loc o alterare a colagenului, cu dezvelirea tipului embrionar III, fenomene de autoimunitate celulară şi humorală.

Debutul şi evoluţia bolii în ordinea frecvenţei: Sindrom Raynaud, poliartritic, cutanat, pulmonar, digestiv (esofag, intestin subţire, stomac), cardiac, renal.

S-a descris la cîine un sindrom asemănător S.S.P. umane (Quimby).

Mecanismul autoimun în acest sindrom se bazează pe următoarele argumente:

Scanned with OKEN Scanner

■ Agregare familială cu alte condiţii autoimune (anticorpi antinucleari), boli autoimune ca PR, LES; hipergamaglobulinemie (1 300, 245).

■ Asocierea cu alte boli autoimune: anemii hemolitice autoimune (1 300, 245) BAIT, ciroză biliară, PR, sindrom Sjögren, LES.

■ Asocierea cu anticorpi multipli: factorul reumatoid (22—50%), anticorpi antinucleari (75—80%), anticorpi antivas şi anticolagen, antieritrocitari, anticitoplasmatici şi fenomen LE.

■ Similitudine între modificările pielii în sindromul „runting" al şobolanilor şi tabloul sclerodermiei sugerînd determinism imunologic în ambele situaţii.

■ Evoluţie fluctuentă, progresivă, a bolii, desfăşurîndu-se în stadii, unicitatea sclerodermiei fiind asigurată prin prezenţa, în formele circumscrise de boală, a autoanticorpilor multipli, a localizărilor organice diverse (digestive, cardiace, renale, pulmonare) cît şi a similitudinei examenului histologic.

■ Imunohistopatologia leziunilor vasculare renale se caracterizează prin depozite de Ig (predominent IgM) cu/ori Complement (în special c_6 la nivelul intimei arterelor intralobulare şi arcate, cu alterări fibromucinoase, material fibrilar şi ale substanţei fundamentale (715).

■ Suprapunerea clinică şi patologică între sclerodermie, LES, DM şi PR, intricate în grade variate, sugerează similitudinea etiopatogenică. Dacă o bază autoimună este acceptată pentru una din ele, întăreşte considerabil o bază de acceptare şi pentru celelalte.

Întîlnirea manifestărilor clinico-biologice ale SSP, LES şi DM a permis recunoaşterea unei entităţi morbide, tipice poliautoagresive, sub denumirea de boală mixtă a ţesutului conjunctiv.

Sindromul definit astfel de Sharp s-ar caracteriza prin: corticosensibilitate; biologic prin: valori anormale crescute ale complementului seric, prezenţa FAN extractibil (EAN) şi prin lipsa coafectării renale, diferenţiindu-se oarecum de LES.

S-a arătat că în acest sindrom o imunoglobulină IgG, anticorp anti RNP poate pătrunde în celule mononucleare viabile ale donorului normal, via receptori Fc. Experienţele cu celule mononucleare ale bolnavilor cu LES arată blocare la penetrarea acestui anticorp prin receptori Fc. Penetrarea autoanticorpilor în celule purtătoare de receptori Fc la bolnavi cu boala mixtă a ţesutului conjunctiv reprezintă un mecanism patogenic particular al acestei boli (1067).

În acest sindrom unde se intrică LES şi polimiozita, prezenţa anticorpilor anti RNP constituie pronostic favorabil, spre deosebire de anticorpii anti ADN ce traduc severitatea bolii (220).

■ Inhibiţia mişcării limfocitelor bolnavului faţă de ARN, colagen şi muşchi.

■ Prezenţa de incluziuni de tip mixoparamixovirus în pielea bolnavilor cu sclerodermie, similare celor din LES.

■ Trecerea sclerodermiei din forma circumscrisă în difuză, cît şi asocierea în timp cu alte condiţii autoimune.

■ Un proces asemănător sclerodermiei difuze, localizat la nivelul extremităţilor, caracterizat prin eozinofilie, hipergamaglobulinemie, este sindromul Shulman.

Scanned with OKEN Scanner

■ Scleroza sistemică progresivă se întovărăşeşte adesea de prezenţa unui nivel crescut de IgM în glandele salivare.

■ S-a constatat răspuns specific al limfocitelor bolnavului de SSP faţă de glicosaminoglicani urinari proprii (Ishikawa).

VITILIGO

Variate dezordini de pigmentaţie sînt asociate cu formare de anticorpi (285), vitiligo fiind cu multă probabilitate o dezordine autoimună (259, 1300), fiind acompaniată de elaborarea unui anticorp antimelanocit (726). Boli considerate autoimune ca BAIT (726, 520), anemie pernicioasă (25, 92, 42, 1080), boala Addison (328), hipoparatiroidismul autoimun, alopecia areata (185), diabetul zaharat (285) sînt asociate frecvent cu vitiligo. Mai mult, la bolnavii cu vitiligo s-au detectat autoanticorpi antitiroidieni (285), antisuprarenală (152, 285), anticelule parietale gastrice (285). Aceste consideraţii suportă conceptul că vitiligo are la bază un proces autoimun.

Mai mult, s-a emis ideea că asocierea celor 3 condiţii: vitiligo, anemie hemolitică autoimună, disfuncţia lc T ar fi o nouă entitate autoimună (1182).

Infiltraţia limfocitară întinsă găsită în leziunile de vitiligo este asemănătoare aceleia găsită în orice boală autoimună. S-a sugerat că vitiligo ar fi o manifestare a unei constituţii genetice determinate cu trăsătură dominantă (285, 175), care în anumite circumstanţe se poate desfăşura ca BAIT. Este cazul unei bolnave care de-a lungul a 4 decenii a prezentat un vitiligo generalizat, care face apoi un sindrom bronhoobstructiv cronic (BPOC), cu hipertiroidism, iar la 50 ani dezvoltă neoplasm mamar (1300).

Pe marginea a 48 de cazuri de vitiligo s-au putut aduce următoarele observaţii (1300):

■ Se remarcă o precipitare în evoluţia leziunilor de vitiligo, în momentul intrării pe scenă a unor boli autoimune majore (LES, BPOC, BAIT, AP). Faptul s-ar explica prin aceea că în perioada de latenţă a sindromului de poliautoagresiune, apărarea endogenă (sector T) e nevoită a-şi împărţi activitatea împotriva mai multor clone de limfocite agresive, încît în momentul în care un factor nou survine, le precipită deteriorarea şi prin asta explozia manifestării clinice.

■ Vitiligo poate fi considerat ca test de evolutivitate în cadrul bolii poliautoagresive, apariţia lui semnificînd progresivitatea bolii (de ex.: vitiligo survenind după instalarea unei hipofizite autoimune—(1300)—ori accentuarea dezordinii pigmentării preexistente în cazul apariţiei unei hipofizite autoimune—(1300).

■ Vitiligo poate fi considerat că face parte din constelaţia Tiroidă-Stomac.

Naevus Sutton reprezintă o condiţie dermatologică constînd din apariţia unei halo depigmentat, acromic, în jurul unui nev preexistent, care evoluează spre o lentă distrugere a zonei celulelor nevice pigmentate,

Scanned with OKEN Scanner

acompaniat de anticorpi față de celule de melanom malign, cît și de condiții autoimune ca vitiligo ori anemie pernicioasă.

Dintre bolile buloase sînt considerate a fi autoimune pemphigusul și dermatita herpetiformă.

PEMPHIGUSUL

Poate fi de 4 feluri: vulgaris, exfoliativ, proliferativ și eritematos.

În majoritatea cazurilor, pemphigusul vulgar debutează cu leziuni buloase în gură, sub formă de ulcere dureroase ce se extind. Ulterior apar și leziunile cutanate, care au ca substrat histologic acantoliza, ruptura punților intercelulare ce separă celulele epiteliale. Se formează fisuri caracteristice deasupra membranei bazale epidermice, ce se umplu cu lichidul bulos.

Argumentația autoimunității pemphigusului se rezumă la prezența de autoanticorpi indreptați împotriva antigenelor intracelulare, la inducerea la animale a leziunilor acantolitice prin injectare de anticorpi antiepiteliali, la coexistența autoanticorpilor antinucleari, factorului reumatoid și a asocierii cu alte afecțiuni autoimune (586).

Există asemănări imunopatologice ale pemphigusului bulos, pemphigusului cicatricial și herpesului gestationis, dovedite prin prezența de anticorpi antimembrană bazală. IgG și C_3 sînt depuse liniar la nivelul zonei MB (555).

Toți bolnavii cu pemphigus vulgaris au anticorpi IgG > IgM ⩾ IgA ce au proprietatea de a se combina in vitro cu antigene epidermice intracelulare ale pielii auto și homologe, și sînt fixatori de complement (523).

Anticorpul caracteristic în pemphigus reacționează cu suprafața celulei epidermice inducîndu-i perturbații severe cu pierdere a integrității, în urma căreia celula se destinde, e activată de enzime proteolitice: proces autolitic ce finalizează cu acantoliză (1132).

În pemphigus s-a constatat că anticorpii fixează factorul B și properdina, amplificînd activitatea căii clasice a C (616).

Acești anticorpi nu sînt specifici de organ și de specie, putîndu-se combina și cu antigene similare ale epiteliilor stratificate (esofag, limbă etc.), de la mai multe specii (110) putînd fi neutralizați de extracte epiteliale de la om, maimuță ori bou (3, 111, 210).

Titrul anticorpilor este direct proporțional cu severitatea bolii, dispărînd în perioada de vindecare lezională (1387). Tehnica cu anticorpi fluorescenți a permis demonstrarea de anticorpi atît față de substanța intracelulară a epiteliului scuamos în serul bolnavilor cu pemphigus vulgaris, precum și anticorpi față de membrana bazală în serul celor cu pemphigus bulos. S-au folosit 3 metode:

1) Fluorescența în spațiul intercelular al epiteliului scuamos.
2) Fluorescența în MB în dermita macrobuloasă.
3) Fluorescența nucleară în celulele epidermice.

Antigenicitatea substanței intercelulare și a membranei bazale a epiteliului scuamos există în luna a 4-a intrauterină.

Imunoglobulinele și complementul sînt fixați in vivo la locul lezional, în ser asistînd la căderea C′ și creșterea fracțiunii C_3. S-au detectat anticorpi cu specificitate similară în fogo selvagem (boala buloasă endemică), miastenia gravis, arsuri întinse, intoxicație cu fenolftaleină.

Culturile de țesut, piele umană ori de celule esofag de maimuță nu sînt legate de serul bolnav, cu toate că antigenele se combină cu serul. Efectul citotoxic este mediat de anticorpi și complement, leziunile survenind după ce neutrofilele au fost atrase de complexe antigen-anticorp, eliberînd enzimele lizozomale. Anticorpul cu rol în patogeneza pemphigusului vulgar poate trece transplacentar și determina leziuni cutanate caracteristice (1269).

Înducerea fisurilor intraepidermice prin anticorpi s-a realizat cu ser de la bolnav, inoculat la iepure și maimuță, dovedindu-se relație lineară între anticorpi și acantoliză.

Pemhigusul mucos benign (cicatricial) este o boală legată de îmbătrînire, asociat cu neoplazie, caracterizat prin depozitări liniare de IgA, C_3 și IgG—IgM.

PEMPHIGOIDUL BULOS

Este o erupție buloasă ce survine de obicei la vîrstnici, prin substanțele ce umplu spațiul dermoepidermic (lamina lucida). În această boală enzime proteolitice, galactosidoze, expun antigene ascunse ale MB din piele, ori măresc zonele de legare cu anticorpi ale MB. Creșterea antigenicității (prin de-sechestrare) ar duce la formare de autoanticorpi anti MB.

Defectul de aderare a stratului bazal la lamina bazală este însoțit de reacție de tip autoimun, aag—aac, în lamina lucida. Antigenul pemfigoid este implicat în atașarea normală a celulelor bazale de cele ale laminei bazale. Un asemenea antigen a fost izolat din piele și urină, de natură glicoprotidică.

Deși în pemphigoid bulele sînt subepidermice și lipsesc acantoliza ori fisurile epidermice, s-au detectat complexe autoanticorpi-antigene la nivelul joncțional dermoepidermic, anticorpii neavînd specificitate de specie și nefixînd complementul, care totuși e prezent în leziune.

Prezența de anticorpi față de membrana bazală, în absența bolii confirmă ipoteza prezenței obligatorii și a anticorpilor IgE anti MB pentru producere de leziuni.

Și în pemphigoid sînt prezenți în ser factori reumatoizi și antinucleari în titruri ridicate, ceea ce întărește caracterul autoimun al afecțiunii.

Scanned with OKEN Scanner

DERMATITA HERPETIFORMĂ

Este o boală cutanată buloasă și intestinală de tip clasic, prin mecanism patologic autoimun, cu evoluție cronică și recidivantă caracterizată clinic prin polimorfism al erupției, însoțită de fenomene subiective, iar histologic prin microabces în vîrful papilelor, cu alterare a colagenului și dezinserție dermoepidermică, prin formare de bulă profundă, situată între epiderm și planșeul corpului papilar și prezență de aloantigene HLA-DRw3 pe lc B (1275). Această dezordine reprezintă o manifestare a unei perturbații generalizate autoimune.

Mecanismul autoimun poate fi argumentat prin asocierea cu alte boli autoimune (PR, Raynaud, RCH), ori multipli autoanticorpi (antitiroidieni, anti MB mucoasă intestinală, antinucleari, antireticulină) și prin detectarea de complexe imune (IgA și C′) la nivelul vîrfului papilei, cu depozitare granulară papilară de fibrină și de Ig de-a lungul joncțiunii epidermo-dermice ca în pemphigoid. Fixarea complementului la nivelul microabceselor se face pe cale alternă, iar incidența crescută a IgA reflectă patologia intestinală. La baza acestei boli ar sta un lincaj genetic (33% din bolnavi prezintă tip HLA B8) (1029), cu formare de imunocomplexe după expunere la antigen alimentar (282). Atît în LES cît și în DH depunerea de complexe imune joacă rol patogenic. Concomitența celor două boli sugerează, că predispoziții la dezordini mediate imunologice pot fi exprimate prin multiple entități clinice autoimune, de tip poliautoagresiv (58).

DERMATO-MIOZITA

- Suprapunerea clinică și patologică cu sclerodermia, LES, PR, sugerează similitudine etiopatogenică.
- Hipergamaglobulinemia, factorii reumatoizi și antinucleari sînt elemente imunoserologice frecvente în DM.
- Asocierea cu neoplasme maligne viscerale. E posibil ca leziunile cutanate și musculare să rezulte din sensibilizarea la antigene derivate din neoplasm. Natura imunologică a fost conferită prin transfer pozitiv de tip Prausnitz-Küstner, cît și prin ameliorarea rapidă a leziunilor cutanate și musculare după eradicarea neoplasmului.
- Asemănare lezională histologică cu miastenia gravis, care este o perturbare autoimună.
- Asocierea DM cu timomul.
- Leziuni cutanate ce se dezvoltă în asociere cu neoplasmele viscerale, însă independente de inflamația musculară.

Scanned with OKEN Scanner

LUPUSUL ERITEMATOS DISCOIDAL

Leziunile cutanate ale bolnavilor cu LES şi LED, examinate imunofluorescent (1207) detectează prezenţa de C_3 şi imunoglobuline la nivelul joncţiunii dermoepidermice sub formă neregulată, asemenea leziunilor întîlnite la şoarecele hibrid B/W.Fl (1207).

Există o variaţie regională în frecvenţa depozitelor de complexe imune. Prin autoradiografie s-a stabilit că această variaţie regională, în ceea ce priveşte frecvenţa depozitelor, este corelabilă cu diferenţele regionale în datele oferite de rata sintezei ADN la nivelul celulelor bazale epidermice. Aceste constatări explică variaţia regională a leziunilor tegumentare şi frecvenţa depozitelor de complexe imune subepidermice în LES (1207).

Depozitarea de imunoglobuline IgM, IgG în LES şi LED are loc la nivelul stratului cel mai extern al dermului. Mici cantităţi de imunoglobuline sînt detectate în lamina lucida şi în lamina bazală. Între LES şi LED există doar diferenţe calitative în ceea ce priveşte depozitele de IgG. În LED ele ocupă arii mai largi ale dermului superficial, avînd tendinţa la extindere spre profunzime.

Numărul de clone de Ig subepidermice şi intensitatea fluorescenţei Ig subepidermice se corelează pozitiv cu prezenţa şi cantitatea de anticorp circulant anti ssADN (1208).

După iradiere cu ultraviolete, şoarecele B/W. Fl cu anticorpi antinucleari în titruri înalte, demonstrează o legare a acestora de nucleii epidermici, sugerînd formare de complexe imune ADN-anti ADN (909).

De asemenea studii imunofluorescente, histologice, clinice stabilesc că leziunile verucoase hipercheratozice de pe extremităţile superioare reprezintă o formă distinctă de LED. Depunerea de IgM—IgG în modelul globular are loc la nivelul joncţiunii dermoepidermice.

Lichenul plan este adeseori găsit asociat cu LED, hipocomplementemie, crioglobulinemie, leziunile tegumentare caracterizînd abundenţa de lc B (16, 118), date care sugerează dezordine prin complexe imune (606).

Eritemul multiform este expresia unei vasculite prin complexe imune a microvasculaturii superficiale unde se constată depozite de Ig şi C în piele şi mucoase la zona MB (750).

Epidermoliza buloasă dobîndită şi boala Crohn prezintă depozite de IgG—C_3 în piele şi mucoase la zona MB (750).

PSORIAZIS

Dezordine proliferativă epidermică, rezultat al unei anomalii a sistemului de reglare a diviziunii celulare, cu determinism genetic defectiv limfocitar T şi hiperfuncţionalitate NK, prin mecanism autoimun de tip

Scanned with OKEN Scanner

III, tradus clinic prin eflorescențe eritemo-scuamoase, nepruriginoase, recidivante.

Treptele patogenezei în psoriazis:

1. Boală proliferativă epidermică.

2. Proliferarea epidermică este rezultatul dezechilibrului nucleotidelor ciclice și prostaglandinelor.

Cu alte cuvinte, în psoriazis, anomalia sistemului ce reglează diviziunea celulară, constă din scăderea cAMP, creșterea cGMP-PGE și chalonelor. Căderea cAMP și prostaglandinele stimulează enzimele ce sintetizează nucleotidele ciclice (379).

3. Dezechilibrul se datorează anomaliilor de membrană cheratinocitară.

4. Anomaliile de membrană rezultă din fenomene imunologice localizate în epidermul bolnavului: complexe imune (634): Ag-Ig-C, factori anti IgG, anticorpi antistrat cornos, anticorpi antinucleari ADN (822).

5. Fenomenele imune anormale se datorează unei deteriorări imunoreglatorii a lc T.

6. Defectul lc T depinde de factori genetici și virali.

7. Factori extrinseci pot interveni relevînd defecte latente și precipitînd astfel boala clinică.

8. Studii stochastice ale prevalenței de vîrstă și sex în psoriazis sugerează că este boală autoimună prin pierderea toleranței imune, datorîndu-se unor mutații în lc stem (169).

Astfel, determinismul genetic și producerea de autoanticorpi duc la anomalii în reglarea mitotică, cu leziuni secundare epidermice de tip hiperproliferativ (541). Agregarea cu alte anomalii imune și autoimune (creșterea IgA, anticorpilor antinucleari, anticelulă gastrică, creștere a titrului complexelor imune circulante) cît și studiile stochastice (169) înclină în favoarea unei autoimunități prin pierderea toleranței imunologice.

În artrita psoriazică celulele RA sînt mai puține decît în PR, dar mult mai numeroase decît la normal, iar complexele imune circulante își normalizează titrul doar după fotochemoterapie. Prin testul rozetei reumatoide s-a demonstrat activitate anti IgG, iar lc participante sînt de tipul NK, purtătoare de receptori Fc, capabile de CCDA, citotoxicitate ce contribuie la etiologia lezională (235).

Rolul cheie în perturbația sistemului kininelor, în această boală îl deține bradikinaza, cu conținut sanguin scăzut al bradikininogenului față de bradikinină, iar la nivel lezional cu coborîre a activității enzimatice ce distruge kinina (700).

Prin scăderea raportului cAMP/cGMP crește activitatea chemotactică și fagocitară a leucocitelor.

Infiltratele celulare limfoplasmocitare în leziunile de psoriazis sînt caracterizate prin celule cu receptori pentru eritrocitele de oaie (T), pentru C_{3b} (macrofage și lc B), C_{3d} (lc B); iar predominența lc T și a macrofagelor explică rolul patogenic al IMC (119).

Asocierea LES cu psoriazisul are o bază genetică, controlată de CMH, deși efectele luminii solare și ale antimalaricelor de sinteză sînt opuse în cele două afecțiuni.

Scanned with OKEN Scanner

III. OCHIUL

Prin diversitatea de țesuturi și antigene ce conferă ochiului situația privilegiată a unui microcosmos imunologic pot acționa la acest nivel o largă varietate de mecanisme imune de toate tipurile, de la I—VI. Mai mult, prin nespecificitatea de specie, dar prin specificitatea strictă de organ a antigenelor, leziunile autoimune oculare sînt mărginite inițial la un singur țesut.

În stadii avansate se asistă la o extindere a autoimunizării, prin interesarea mai largă, generată de modificări antigenice ce apar secundar reacției imune inițiale. Astfel autoimunitatea oculară își are două baze de plecare, care se intrică în timp și anume inițial un răspuns autoimun stimulat de proteine autoimune sechestrate și dezvelite (autoantigene), iar ulterior prin răspuns față de substanțe alterate (prin reacția imună inflamatorie) care în stare nativă sînt ne-antigenice, dar care au devenit astfel neoantigene.

Primul mecanism este prezent în cazul sensibilizării la antigenele cristalinului, iar celălalt față de neoantigenele uveale.

Factorii anatomici și fiziologici specifici ochiului îl imprimă răspunsuri caracteristice pentru anumite situații imunologice: lipsa de vascularizație și de limfocite a corneei favorizează alografa; izolarea relativă a ochiului de restul corpului pe de o parte, prin medierea barierei hematoapoase, inhibă liberul schimb de substanțe între humorile apoase și sînge și permite ochiului să-și dezvolte o hipersensibilitate de organ, locală, cu limfocite, plasmocite și anticorpi; iar pe de altă parte, oferă cristalinului o situație de netoleranță imunologică.

Pe baza diversității componentelor diferite ale ochiului pot fi considerate separat: cristalinul, corneea, retina și tractul uveal.

Din complexul chimic ce compune cristalinul au fost izolate mai multe fracțiuni proteice. Variatele componente proteice sînt clasificate în două: solubile și insolubile. O subclasificare a primei grupe are loc după mobilitatea electroforetică. Studiul imunologic al cristalinului din punct de vedere ontofilogenetic relevă că antigenele cristaliniene sînt

antigenice în stare nativă, specifice de organ și mai puțin specifice de specie. Antigenele solubile sînt sintetizate în stadiile cele mai precoce ale diferențierii și devin anatomic izolate de restul corpului într-un stadiu extrem de precoce al vieții embrionare ceea ce le conferă situația specială de a nu avea acces la aparatul imunologic și deci de a nu fi tolerate. Mai mult, această izolare față de reactivitatea generală imunologică a corpului conferită ontogenetic merge în paralel cu altă caracteristică, filogenetică, și anume că antigenele cele mai precoce pe linie filogenetică (peștele Lamprey) s-au transmis de-a lungul filogenezei păstrîndu-se la toate vertebratele. Tendința antigenelor originare de a persista de-a lungul milioanelor de ani, reprezentată de filogenie, a făcut posibil efectul izolării cristalinului de sistemul vascular cît și potrivirea perfect avantajoasă a lor în legătură de funcțiile cristaliniene (449).

Stimularea producerii de anticorpi față de cristalin, la animalul de experiment (iepure) este posibilă prin injectarea de omogenate cristaliniene omologe amestecate cu adjuvanți, ori heterologe ca atare.

Pentru explicarea patogenezei uveitei facogenice ce apare la 25% din bolnavii cu scurgerea substanței cristaliniene (post traumatic ori operator) au avut loc o serie de experimente pe animal, care au condus la următoarele observații: injectarea la iepuri de adjuvant Freund, urmată imediat de cusutul cristalinului de la primul ochi, iar la 3 săptămîni la al 2-lea ochi, a dus la o reacție inflamatorie deosebit de persistentă la al doilea ochi.

Reacțiile tegumentare de tip tardiv la extracte de cristalin (porc ori bou) au dovedit că această afecțiune inflamatorie oculară este de tip imun, față de antigenele cristalinului. Ulterior s-a descoperit la aceste animale anticorp anticristalin în umoarea apoasă și în ser, sugerînd elaborarea locală intraoculară de anticorpi.

Studierea producerii de anticorpi în ochi a demonstrat (431, 732) prin modificările histologice ale limbului, existența a 2 faze de răspuns imun, prima de tip HI, iar cealaltă cu formare de anticorpi.

Transferul pasiv, la iepuri, de ser imun omolog, urmat de injectare în vitros a antigenului respectiv, determină o inflamație umorală asemănătoare reacției Arthus, cu predominență de polimorfonucleare. Transferul pasiv de timocite omologe sensibilizate, urmat de injecție în vitros a antigenului corespondent duce la o inflamație umorală de tipul HI, cu infiltrație de neutrofile, limfocite iar uneori exclusiv cu eozinofile în umorul apos/vitros.

Uveoretinita autoimună este indusă la cobai cu injecție de extract de retină de cobai în AFC; inhibiția bolii merge în paralel cu testele de HI cutanată (690).

Uveita experimentală autoimună (UEA) poate fi indusă cu țesut uveal și AFC la cobai, iepure, șobolan, maimuță. Leziunile vasculare și tisulare par a fi rezultatul depozitării de complexe imune (691) și pot fi prevenite prin adaose de muranil dipeptid (689).

Întrucît ochiul este un organ separat prin bariera hematoapoasă, s-a conchis că anticorposinteza anticristaliniană are loc local, intraocular (1187).

S-a investigat apoi efectul anticorpilor anticristalin asupra culturii de țesut de epiteliu de cristalin dovedindu-se că doar anticorpii unei specii

Scanned with OKEN Scanner

străine față de cristalinul studiat elaborează citotoxicitate. Prin analogie cu experimentul renal s-a conchis că antiserul omolog nu-şi poate exercita citotoxicitatea din cauza unei fracţiuni de albumină protectoare. Această protecţie a fracţiunii de albumină este exclusă in vivo încît citotoxicitatea anticorpilor anticristalin elaboraţi local faţă de antigenele cristaline „descoperite" are loc ducînd la uveita facogenică (449).

Uveita imunologică experimentală a iepurelui se corelează cu un nivel crescut de anticorpi. Acesta coboară sub tratament cortizonic, nefiind influenţată de cel antiinflamator (1409). În UEA s-a demonstrat implicarea glandei pineale. Legătura strînsă între retină şi glanda pineală joacă un rol deosebit în desfăşurarea bolii experimentale şi umane (625).

Phacoanafilaxia sau endoftalmia facoanafilactică este aşadar rezultatul autoimunizării la unul din antigenele proprii ale cristalinului.

Atît α, β cît şi γ cristalinul pot fi implicate în procese imunopatologice (1297).

Evenimentul poate fi iniţiat prin eliberare de material antigenic cristalinian, sechestrat, în timpul extracţiei extracapsulare de cataractă, ori prin rupturi traumatice ale capsulei. Materialul antigenic ajuns în camera anterioară, ori pe cale sanghină la celălalt ochi, duce la autoimunitatea ţesutului uveal anterior. Cînd boala apare la ambii ochi poate fi confundată cu oftalmia simpatică. Modelul experimental animal este similar cu boala naturală, atît clinic cît şi histologic, leziunile predominînd în segmentul anterior uveal, în apropierea cristalinului rupt. Polinuclearele formează un abces mărginit de celule epitelioide şi o zonă fibro-vasculară, în jurul reacţiei aglomerîndu-se limfoplasmocite ce alcătuiesc componenta principală a iridociclitei autoimune (76).

În endoftalmia facoanafilactică poate avea loc şi pierderea toleranţei imune (803).

Pentru studiul imunopatogenic al acestei afecţiuni, s-au folosit şobolani „inbred" cu scopul de a obţine dispozitive genetice identice. Perioada de observaţie s-a extins un timp mai lung, spre a observa progresiunea evenimentelor inflamatorii (695). Modificările induse de experiment reflectă predispoziţie genetică, survin după sensibilizare şi se traduc prin leziuni tisulare demonstrînd accesibilitate autoantigenică. Aceste modificări apar evidente după o lungă perioadă de observaţie, corespund aftalmiei facogenice umane, iar patogeneza multifactorială remarcată la modelul experimental explică relativ rara incidenţă a bolii umane (695).

Cataracta congenitală are ca element de referinţă experimentul animal pe iepure gestant injectat cu antiser pasăre anticristalin iepure, ai cărui descendenţi prezintă cataractă congenitală. Opacităţi cristaliniene se obţin şi la descendenţii iepurelui gestant imunizat cu cristalin de cal ori bou.

La pacienţii cu cataractă congenitală se găsesc foarte frecvent anticorpi anticristalin (449).

Un mecanism autoimun este în cauză la toate tipurile de uveită neinfecţioasă (1187), forma negranulomatoasă depinzînd de autoanticorpi, iar cea granulomatoasă şi de un mecanism de HI.

Introducerea de substanţă uveală, în umoarea apoasă, provoacă la animale fenomene de uveită cu formare de anticorpi specifici.

Scanned with OKEN Scanner

OFTALMIA SIMPATICĂ

Este o afecțiune oculară evoluînd în doi timpi, consecutivă perforării traumatice a unui glob ocular cu interesare a tractului uveal constînd din endoftalmie granulomatoasă, survenind la cîteva săptămîni la ochiul lezat și de la 15 zile la cîțiva ani de la acest episod, la celălalt ochi. Endoftalmia granulomatoasă se caracterizează prin precipitate cheratice de tipul grăsimii de oaie, iar histologic prin masivă infiltrație limfocitară a țesuturilor uveale, cu insule de celule epitelioide și gigante.

Postulatul lui Elschnig emis în 1910, că boala are un fundament patogenic autoimun, a fost confirmat prin prezența la bolnavi de anticorpi antiuveali, prin test cutanat pozitiv la extracte de țesut uveal, prin histologia testului cutanat similară leziunii oculare, prin obținerea la cobai de reacții inflamatorii ale tractului uveal posterior, după inoculări de țesut uveal încorporat în ACF; dezvoltarea uveitei reproducîndu-se atît la țesut uveal albino cît și pigmentat. Atingerea celui de-al doilea ochi are loc la o perioadă de timp mai lungă din cauza barierei sînge-umoare apoasă.

CORNEEA

Posibilitatea unei patologii autoimune în cazul corneii este sugerată de modelul animal (șoarecele rhino) și de comportamentul grefei de cornee. Șoarecele rhino prezintă o boală autoimună naturală, similară lupusului eritematos diseminat al omului. Acest animal prezintă la nivelul corneii, chiar din primele luni de viață, opacități spontane corneene, prin depuneri de IgM, IgG, C_3. Depunerile de IgG sînt liniare și corespund lamelelor stromale (1423).

Alografa de cornee este posibilă grație lipsei de vascularizație și de limfocite, precum și a penuriei celulare și deci antigenice de la nivelul acestui țesut. Avascularitatea conferă inhibarea arcului eferent al sensibilizării gazdei și arcului eferent al rejecției grefei. Se explică avantajele grefei lamelare, care separă celulele stromale ale donorului de patul vascular al recipientului, prevenind sensibilizarea. Endoteliul grefei penetrate este mai sensibil decît celulele stromale pentru leziuni ce conduc la opacifiere.

Succesul grefei corneene implică atît supraviețuirea cît și menținerea transparenței alografei. Opacifierea tardivă a unei grefe de cornee acceptată are loc prin mecanism autoimun de tipul HI (817), deoarece apare la o perioadă de vreme ce variază de la două săptămîni la 2 ani și anticorpii anti-cornee lipsesc, iar în cazul cînd sînt prezenți nu au activitate citopatică. Răspunsul autoimun nu poate fi transferat prin ser, iar transferul pasiv are loc exclusiv prin limfocite ori macerate de ganglioni de la donorul sensibilizat.

Scanned with OKEN Scanner

Mai mult, experimentul animal pe iepure a realizat opacifierea corneii prin transfer de limfocite ori macerate de ganglioni limfatici provenind de la animale ce prezentau opacifiere tardivă a grefei de cornee.

COINTERESAREA OCULARĂ ÎN ALTE BOLI AUTOIMUNE

În forma juvenilă a poliartritei reumatoide (b. Still) și în spondilita ankilozantă există o incidență crescută a uveitei anterioare de tip negranulomatos.

— În LES, SSP, DM ochiul este interesat în 25% sub forma de retinopatie hemoragică și corpi citoizi, prin vasculita fibrinoidă cu mecanism imun tip III.

Depozitarea complexelor imune la nivelul membranelor oculare intervine ca verigă patogenică.

Formarea în umoarea apoasă a complexelor imune este verosimilă deoarece lipsesc în ser. Identificarea lor prin metoda Haskova poate avea loc pînă la 75% din bolnavii cu uveite (lot de control 0%) (1023).

— Boala lui Vogt-Koyanagi-Harada constituie o afecțiune inflamatorie de natură autoimună, în care melanocitul acționează atît ca inductor, cît și ca celulă țintă. Afectează organe ce conțin melanocite, neliptsind tractul uveal și pielea, unde se constată o strînsă legătură între limfocite și melanocite. Citotoxicitatea limfocitelor împotriva antigenelor melanocitului se exprimă prin celule HMV, noduli la nivelul irisului alcătuiți anterior din limfocite și posterior granuloame cu celule gigante și epiteloide. Există o condiționare genetică a bolii ce survine cu precădere la tipul HLA (227) și LD (815, 1243).

Manifestările oculare în boala Behçet interesează uvea anterioară și posterioară, cu vasculită retiniană, periflebită, hemoragii recurente in vitro; în general tulburări reversibile. Exacerbările și remisiunile procevitro; în general tulburări reversibile. Exacerbările și remisiunile proceselor oculare sînt caracteristice. Etiopatogenia bolii poate fi urmarea evenimentelor declanșate prin interreacția dintre un virus și receptori specifici pe membrana celulară a gazdei, cu determinism HLA.

Această interacțiune este urmată de dereglarea mecanismului imun al gazdei, ducînd la autoimunitate (95).

Conjunctivita lignoza este suspectă a avea un mecanism autoimun (986). De asemenea, hipergamaglobulinemia (IgG), creșterea anticorpilor antinucleari sugerează și în *glaucom* dezordini autoimune (901).

Scanned with OKEN Scanner

IV. CONSTELAȚIA HEPATICĂ

Boala autoimună hepatică (BAIH) termen operațional, e reprezentată de un spectru de condiții patologice (forme autoagresive de hepatită virală, hepatită cronică activă idiopatică, ciroză biliară primitivă, ciroză criptogenetică), cu substrat imunohistopatologic, autoanticorpi multipli și „piecemeal necrosis" (PMN); autoimunitatea este îndreptată față de hepatocite și canalicule biliare, constînd din deficit al sectorului limfocitar T și mecanism citotoxic de complexe imune.

Ficatul este implicat în răspunsul imun prin însemnătatea sa în imunohematopoeza embrionară, prin constituirea unui preponderent sector reticuloendotelial (cu rol în sechestrarea antigenelor nonselfului și asigurarea unui însemnat procent de macrofage) în homeostazia globulinemiei. Hiperglobulinemia este o manifestare constantă a bolilor hepatice, interesează toate clasele majore de imunoglobuline și rezidă într-o sinteză augmentată a acestora. Decelarea prin imunofluorescență a imunoglobulinelor la nivelul ficatului bolnav, sugerează producția locală, care este bineînțeles asociată sintezei de imunoglobuline și la nivelul celorlalte organe limfoide. Producerea crescută a imunoglobulinelor la nivelul ficatului suferind, se datorează stimulului antigenic (reprezentat de virusuri, bacterii intestinale, proteine alimentare) printr-unul din următoarele mecanisme:

- Hiperreactivitate la stimulul antigenic.
- Efectul adjuvant exercitat de produse catabolice celulare hepatice.
- Deteriorarea efectului imunosupresiv în cazul ficatului patologic.
- Intrarea directă în circulație a antigenelor de natură intestinală prin șunt porto-cav, nesechestrarea lor deci de celule kupfferiene și stimularea sistemului imun la alte nivele.
- Deteriorarea kupfferiană în cadrul bolii hepatice împiedică sechestrarea antigenelor ajunse la nivelul hepatic. Alteori același mecanism are loc, fie prin blocarea celulelor Kupffer de către produse catabolice ale ţe-

Scanned with OKEN Scanner

sutului hepatic suferind, fie prin diferențierea reticulohistiocitelor spre sector macrofagic ori plasmocitar.

■ Deteriorarea kupfferiană poate fi urmată de eliberare de antigene sechestrate anterior care vor stimula secreția de anticorpi.

■ Suprapunerea unei defecțiuni a sectorului T (fapt recunoscut în BAIH) accentuează procesul de hiperproducție a anticorpilor, prin scăparea controlului supresiv asupra limfocitelor B. Metodele cantitative au stabilit reducerea cantitativă a limfocitului T și creșterea celor B (269). Studiile serologice au constatat prezența în serul bolnavilor de ficat a factorului inhibitor ce diminuă transformarea blastogenetică a limfocitului T față de PHA, slăbind astfel și mai mult sectorul T. Acest factor are mobilitate electroforetică între α_2 și β-globuline și titrul lui crește odată cu progresarea bolii.

Studiile genetice au constatat agregarea familială a BAIH cu alte dezordini autoimune și preponderența tipului HLA-B8.

Cercetările imunologice au detectat în autoimunitatea hepatică pe de o parte, autoanticorpi multipli îndreptați față de mușchiul neted, mitocondrii, conducte și canalicule biliare, iar pe de altă parte deteriorarea funcțională a sectorului T, constînd din deficit de clearance imunologic, alterarea răspunsului față de mitogene nespecifice, concomitent cu prezența de răspuns mediat celular față de antigene hepatice și mitocondrii.

Înțelegerea mecanismului autoimun în BAIH a fost posibilă pe de o parte prin studiul modelului animal, iar pe de altă parte prin cunoașterea imunohistopatologiei în cadrul condițiilor autoimune hepatice umane.

MODELUL ANIMAL

1. **Model viral natural**

a) Hepatita canină și murină nu prezintă decît rareori aspecte autoimune, însă modificările hepatice observate la șoarecele NZB și nurca aleutină oferă modele corelate interacțiunii gazdă-virus din BAIH umană. În cazul hepatitei canine, antigenul viral a fost identificat la nivelul membranei nucleare și în nucleu, fiind absent în celulele kupfferiene (442, 451, 1405).

b) Hepatita virală tip 3 (MHV_3) a șoarecelui, oferă un model de control genetic al diferențelor de sensibilitate/rezistență la virus. Susceptibilitatea sau rezistența la MHV_3, se află sub controlul a minimum două gene majore, una pentru boala acută și alta pentru cea cronică.

2. **Modelul experimental** este în favoarea unei patologii autoimune, deoarece s-a provocat formarea de anticorpi și de leziuni similare celor întîlnite în patologia umană (piece-meal-necrosis) și s-au izolat antigene hepatice din nuclei, mitocondrii, microsomi și substanțe solubile citoplasmatice.

Există o foarte variată manevrare experimentală de a declanșa mecanisme autoimune hepatice.

■ Forme de antigene complexe prin unire de proteine hepatice cu haptene străine (arsenicale, sulfamide, tuberculostatice, tranchilizante,

Scanned with OKEN Scanner

anticonvulsivante, anabolizante, antibiotice etc.), care determină tabloul histologic asemănător hepatitei virale, anticorpi circulanți, colostază, reacții de transformare blastogenetică și cutanate față de antigene hepatice, însă negative pentru haptene, traducînd astfel proces autoimun.

■ Imunizare cu antigen specific hepatic:

— Heteroimunizarea iepurelui cu proteină specifică din ficatul uman, în adjuvant Freund, determină leziuni similare cu PMN din hepatita cronică a omului, avînd caracter de self perpetuare.

— Autoimunizare cu extracte hepatice în adjuvant Freund ori cu bilă în adjuvant Freund, sau cu proteină hepatică omologă tratată cu acid sulfanilic, determină leziuni de necroză focală a ficatului.

— Imunizare prelungită cu ficat izolog determină în ficatul iepurelui, fibroză periductală. Aceste leziuni sînt transferabile în recipientul singenic, prin limfocite splenice.

Concluzii

Modelul experimental, la iepure, al hepatitei cronice cu antigene hetero-izo și autologe, emulsionate în adjuvant Freund, realizează leziuni histopatologice de PMN, anticorpi antihepatici fără specificitate perfect determinată, infiltrate limfoplasmocitare și creștere a IgG locale și sistemice.

■ Leziunea de PMN, considerată ca expresie morfologică autoimună selfperpetuată, constă din:

— necroză a hepatocitelor cu degenerescență celulară și încărcare cu material PAS+ diastazorezistent;

— infiltrate celulare histiolimfoplasmocitare ce încorporează zona de necroză, limfocitele putînd pătrunde printre hepatocitele degenerate, pentru a manifesta peri-emperipolesis;

— celule canaliculare hiperplaziate.

Materialul PAS pozitiv, de natură polizaharidică, reprezintă o alterare hepatică obținută plurietiologic avînd valoare antigenică.

■ Anticorpii circulanți evidențiați prin RFC, hemaglutinare Boyden, dublă difuziune în gel, aglutinare latex, ar fi dirijați împotriva antigenului hepatic din materialul PAS+ de la nivelul celulelor canaliculare ori al hepatocitelor alterate din focarul PMN.

Acești autoanticorpi se însoțesc de creștere a transaminazelor.

■ Unirea anticorpilor antificat cu neoantigenul hepatic formează complexe imune toxice, cu valoare de autoîntreținere a procesului autoimun. Faptul este demonstrabil prin injecție de antigen pe cale biliară retrogradă, vasculară sistemică, ori portală, ducînd la leziune PMN perpetuată.

■ Hepatocitele lezate sintetizează albumine modificate (AA umană polimerizată), care sînt recunoscute ca nonself (neoantigene) inițiind forme

Scanned with OKEN Scanner

de autoanticorpi (AAA). Prezența precipitinelor în titruri înalte semnifică alterări hepatice importante, iar reducerea lor indică pronostic favorabil. Alterarea unui component al hepatocitului ce seamănă cu actomiozina, dă naștere unui neoantigen, față de care sistemul imun elaborează anticorpi anti-mușchi neted (marker al BAIH).

■ Cronicizarea hepatitei și apariția fibrozei particulare are loc în 3 etape:

a) În primul stadiu de hepatită, distrugerea țesutului și a celulelor parenchimatoase.

b) Transformarea antigenică (neoantigen) a componentelor intracelulare ori tisulare.

c) Reacția imunologică: antigen-anticorp (complex imun) ori limfocit citotoxic — antigen celular, cu stadiul final fibroză. Suportul morfologic al acestei reacții imune este PMN. La nivelul celulelor hepatice ale șobolanului, deteriorate prin factori toxici (tetraclorură de carbon) se remarcă, după 4 săptămîni, gamaglobulină și fibroză. Complexele imune heterologe, inoculate, sînt absorbite de hepatocitele deteriorate prealabil (prin diverși factori), conducînd la agravarea leziunilor hepatice.

HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ

Antigenul Australia este markerul infecției cu virus B. Cu ajutorul testelor imunologice (imunodifuziune, imuno-contraelectroforeză, RFC, aglutinare latex, hemaglutinare pasivă, hemaglutinoinhibiție, imunoaderență, test radioimun (RIA), EIA și ELISA se pot decela în hepatita acută produsă de virusul B (VHB) patru sisteme antigen-anticorp (198):

1. Antigenul de suprafață (Ag HBs) cu mai mult de 10 subtipuri, toate însă conținînd un determinant comun (a), ceilalți determinanți fiind variat asociați (d, g, r, w, y). Este prezent în cursul bolii. Cînd persistă după perioada acută, înseamnă stare cronică de purtător ori cronicizarea hepatitei. Prezența la purtători sănătoși în alte boli nehepatice semnifică imunodeficiență T. Poate fi decelat și în țesuturi (ficat, rinichi și vase).

Anticorpul anti HB_s în cantitate mare, înseamnă imunitate față de VHB.

2. Antigenul central (core) (Ag HBc) seamănă cu un rinovirus. Particula Dane (virionul complet al VHB) este unitate infectivă completă și conține Ag HB_s și Ag HB_c. În absența Ag HB_s ori a anticorpului anti HBs, Ig anti HBc reflectă o infecție continuă de tip HBV, de unde necesitatea utilizării analizelor complete ale celor 3 sisteme ag-ac (949).

3. Antigenul „e“ (Ag HBe) este asociat infecției și este marker de evolutivitate deci de pronostic, indică infecțiozitate sau cronicizare (430).

Acest antigen este de asemenea marker al replicării active virale, fiind asociat lezării hepatice. Din totalul particulelor Dane, antigenul „e“ este prezent în 15—61%.

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpul anti HB_e înseamnă lipsa cronicizării și a infecțiozității. Prezența anticorpului anti HBe la începutul HAV indică apariția unei hepatite non B la un purtător HBs.

4. Sistemul δ/anti δ asociat hepatitei HBV. Se caracterizează prin absența activității polimerazei ADN în serul bolnavului δ pozitiv, care prezintă rarisim activitate anti-HBc.

Predominența în hepatita cronică a AgHBs,, ori a lui „δ", ori a lui „c" sugerează că ar exista minimum două mecanisme diferite imunologice, ce ar duce la persistența infecției cu virus HB în bolile de ficat (53).

În hepatita cu virus A(VHA) s-a detectat sistemul ag HV-anticorp anti HA. Ar exista două sisteme antigen-anticorp, dintre care unul este Ag HA Milano (289).

În hepatita virală, o creștere semnificativă a anticorpului sADN relevă boala înaintea creșterii transaminazelor. Acest eveniment are loc în hepatita A, cu 7—14 zile înaintea semnelor clinice și biochimice, iar în hepatita B coincide ori precede cu cîteva săptămîni declanșarea bolii clinice.

95% din purtătorii asimptomatici de Ag HBs au anticorpi în titru crescut, ce leagă ADN. Este posibil ca ADN-ul specific hepatitei B să fie declanșatorul formării de anticorpi anti-ADN, deoarece anticorpi anti ssADN se găsesc în titruri foarte înalte în hepatita cronică și ciroză (657).

Virusul B nu se comportă citopatic. Răspunsul sistemului imun joacă rol preponderent în patogeneza bolii (298). Absența leziunilor hepatice la purtătorii sănătoși de Ag HBs se corelează toleranței imune crescute față de acest antigen. În hepatita cronică activă prezența de IgG pe membrana hepatocitului sugerează rolul posibil al anticorpilor blocatori îndreptați față de antigene virale exprimate pe membrana celulelor hepatice (1054).

Antigenul HBs poate fi implicat în patogeneza unor leziuni extrahepatice numai sub formă de complexe imune (fig. 31).

Astfel, s-au detectat depozite de Ag HBs alături de IgM și C_{3-4} în venulele postcapilare, ori sub formă de crioprecipitate la nivelul vaselor mici, cu caracter de vasculită.

Alteori, ele îmbracă tabloul crioglobulinemiei mixte, întîlnită în sindromul Schönlein-Henoch.

De asemenea, în periarterita nodoasă (PAN) s-au detectat în pereții vasculari complexe Ag HBc-Ac anti HBc (839), iar în glomerulonefrite, ele s-au găsit în glomeruli. Manifestările articulare asociate hepatitei epidemice, asemănătoare bolii serului, cu scăderea complementului seric, sugerează mecanism patogen de tip III.

Comparativ cu lotul normal (5%), în glomerulonefrite incidența Ag HBs are loc în 16,4% (în ser 13%, în rinichi 1,3-4%). La nivelul rinichiului, Ag HBs este detectat alături de Ig și C_3, confirmînd rolul complexelor imune în patogeneza bolii (902).

Complexele imune circulante se detectează în 20% din cazuri în hepatita A și B, în 57% în hepatita cu Ag HBs+ și 8% în cea cu Ag HBs-, în 70% în hepatita cronică activă cu Ag HBs+, în 52% în cea cu Ag HBs-,

Scanned with OKEN Scanner

în 100% în ciroza primară biliară și în 44% în ciroza criptogenetică Ag HBs este componentul antigenic al complexelor, iar anticorpul poate fi IgG (25%) ori IgM. Incidența complexelor imune explică fenomene ca urticarie, orhită, glomerulonefrită, panarterită (1204). Depozite glumerulare de AgHBs, IgG-M, C sînt prezente în 15% în hepatita acută și în 17% în cea cronică ori în ciroză, au caracter granular de-a lungul peretelui capilar glomerular și în mesangiu, ducînd la îngroșarea peretelui capilar și creșterea matricei mesangiale (889).

Înalta incidență a Ag HB în displazia celulară hepatică (hepatocite multinucleate, cu pleomorfism nuclear), în cancerul hepatic și unele hepatite, oferă o bază genetică comună bolii cronice hepatice, autoimunității și hepatomului. În sprijinul acestei ipoteze vine și observația rozetării limfocitelor citotoxice în culturile de hepatocite infectate viral, atît în HAV cît și în hepatomul primar (48).

După cură prelungită cortisonică se constată dispariția Ag HBs seric și creșterea lui la nivelul ficatului (152). În schimb, după tratament imunosupresor (imuran) crește titrul seric al AgHbs, concomitent cu îmbunătățirea temporară a tabloului clinic, ca și cînd în aceste condiții ar avea loc o demascare a antigenelor (1264).

IMUNOHISTOPATOLOGIA

Biopuncția hepatică: se detectează Ag HBs și Ag HBc, respectiv în citoplasma și nucleul hepatocitului la purtători cronici de antigen HBs, în timp ce la bolnavii cu H.E. antigenele se află atît în hepatocit cît și în celulele kupfferiene. Ar exista o disociere între prezența antigenelor în hepatocit și severitatea lezională. Antigenul HB este prezent în nucleul și membrana nucleară a hepatocitului la pacienții cu hepatită și cu Ag HB în ser (fapt analog cu cel întîmplat în hepatita canină), iar după localizarea intranucleară a antigenului HB, ar exista trei tipuri: tip discontinuu intranuclear, tip difuz intranuclear, tip ramă nucleară.

Ca și în alte viroze, în HAV există o depresiune a funcției limfocitare T, cu răspuns deteriorat la PHA. Pacienții cu depresiune T severă ar deveni purtători de Ag HB, ar prezenta leziuni hepatice severe, hepatite persistente cît și posibilitatea conversiunii HAV în hepatita cronică. Persistența Ag HB conferă rol patogenic în aceste situații, atît prin răspuns antificat, cît și prin mecanism de complexe imune. Studiul longitudinal al hepatitei B atestă corelația strînsă între starea clinică și complexele imune circulante (976).

În stadiul inițial al HAV se constată nivel scăzut al C′, prezența Ag HBs în ser, creșterea IgM, a transaminazelor, cu inversarea raportului SGOT/SGPT, și titruri înalte anti sADN (473).

Starea de purtător cronic de Ag HB este asociată frecvent cu alte dezordini de tipul perturbării imunității celular mediate (ca în insuficiența renală cronică, sindromul Down, lepra lepromatoasă). În această situație de purtător cronic se constată și deteriorarea testului inhibării migrării macrofagelor (MIF).

Scanned with OKEN Scanner

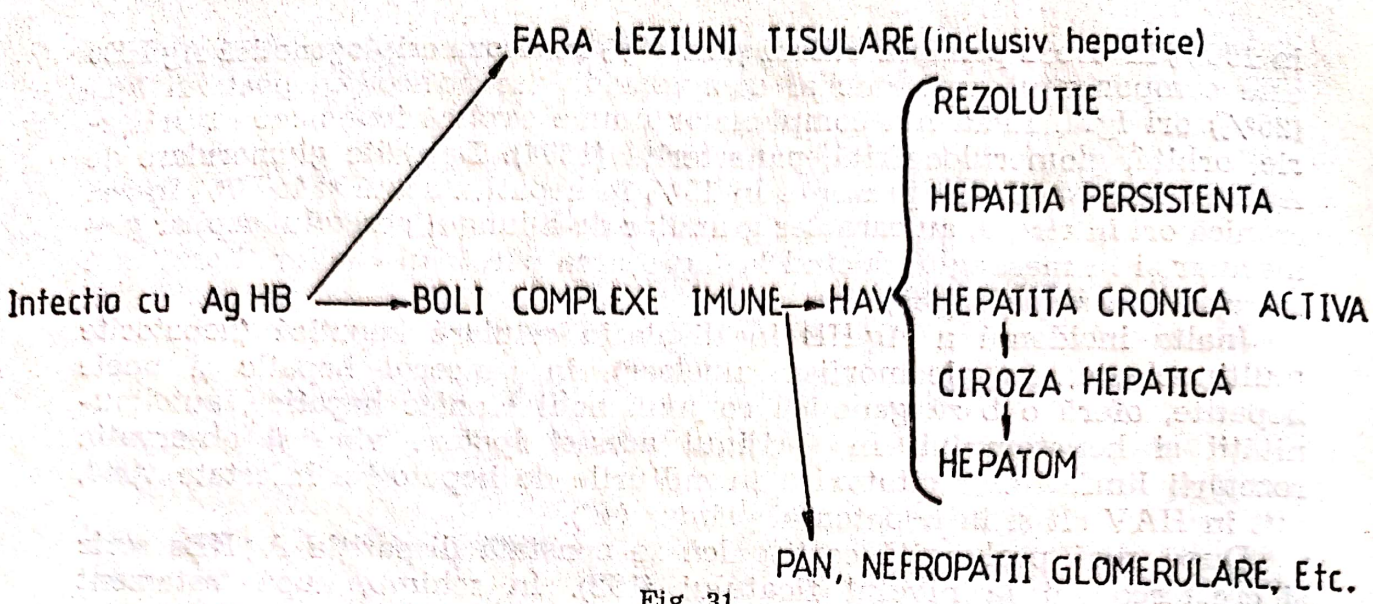


Fig. 31

Pe lîngă deteriorarea clearancelui imun faţă de VHB, ce permite persistenţa în organism a virusului hepatitei B, afectarea sectorului limfocitar T la aceşti bolnavi joacă rol atît în patogeneza leziunilor hepatice, cît şi în apariţia de autoanticorpi multipli. Se explică apariţia imunoglobulinelor (IgM în HAV de tip A, IgG în ambele tipuri), a anticorpilor antinucleari cu fenomen LE (1308), a anticorpilor faţă de muşchi neted (80% din cazuri) ori a altor autoanticorpi, în hepatitele acute virale ori în formele persistente sau care trec în faze cronice.

Hepatita virală prelungită are deci un mecanism recunoscut ca autoimun, cu patogenie mixtă (deteriorare sector T, autoanticorpi multipli, boală de complexe imune), cît şi apariţia de neoantigene de tip AA, cu anticorpi AAA la 31,4% din cazuri (950, 1327), ce pot duce la una din formele evolutive ale HAV (fig. 31).

HEPATITA CRONICĂ

Din punct de vedere etiologic, ar exista două tipuri de hepatită cronică activă, unul declanşat de factori externi (virusuri, droguri), cu evoluţie benignă şi altul cu determinism genetic, cu imunoreactivitate crescută şi pronostic malign. De obicei tipul HLA-B_8 poate fi considerat marker al unui locus predispozant pentru boală.

Antigenul HB a fost detectat prin imunodifuziune la 25—50% din bolnavii cu hepatită cronică activă, în special în cazurile cu debut acut de tip hepatitic acut viral.

În hepatita acută tip B şi hepatita cronică activă Ag HBs negativ, 6—28% din limfocite formează rozete E cu eritrocitele de oaie.

Scanned with OKEN Scanner

În hepatita cronică activă Ag HBs+, asemenea limfocite se găsesc în proporţie mai mică.

Există situaţii de hepatită cronică activă asociată hipogamaglobulinemiei, ceea ce sugerează că cele două situaţii sînt independente.

Reversibilitatea hepatitei cronice active induse de virusul B (Ag HBs+) şi a glomerulonefritei cu complexe imune Ag HBs-Ig anti-HBs este relevată prin dispariţia din ser a Ag HBs (676). De asemenea imunadjuvantele (BCG) negativează Ag HBs din ser, coborînd în paralel şi titrul transaminazelor (159).

S-a constatat că 80% din bolnavii cronici de ficat prezintă particule Dane circulante; iar hepaticii cronici ce progresează spre ciroză au particule complete de virus.

Cu siguranţă însă că există două forme distincte de hepatită cronică, fapt sugerat de disocierea între prezenţa Ag HB şi titrul înalt al autoanticorpilor antimuşchi neted (tabel 16), antinucleari şi al IgG (708).

TABEL 16

Hepatita cronică post virală

Bilirubinemie GOT, GPT	adesea normală ↑
Fosfatază alcalină	Normal
Autoanticorpi	IgM antimuşchi neted ↑↑ IgG antimuşchi neted: Normal anti LSH ↑ (56%) anti AAA ↑
Ag HBs	pozitiv

În timp ce anticorpii antimuşchi neted IgM sînt prezenţi în ambele forme (postvirală şi lupoidă), anticorpii antimuşchi neted IgG sînt prezenţi numai în hepatita cronică activă Ag HB negativă.

Pe criterii imunologice, există 4 grupe de hepatită cronică activă (tabel 16, 17):

1. AgHB+ (22%) cu lc T scăzute, lc nule crescute, lc B IgG crescute (113, 364).
2. Ag HB+ şi anomalii serice (autoanticorpi) (22%) (tabel 16).
3. Hepatita cronică activă, de cauză necunoscută, autoimună, cu autoanticorpi şi fără Ag HBs (11%) (tabel 17).
4. Hepatita cronică fără Ag HBs şi fără anomalii serice (autoanticorpi) (44%).

Hepatita cronică agresivă, sechelă a hepatitei B, prezintă aşadar anticorpi antimuşchi neted de tip IgM în titruri înalte, care au rol agravant prin mecanismul bolii complexelor imune. Aceasta se suprapune hepatocitelor deteriorate de boală şi se exprimă prin vasculită, artrită, glomerulită prin complexe imune (ag HBs-ac anti HBs).

Scanned with OKEN Scanner

HEPATITA CRONICĂ ACTIVĂ DE CAUZĂ NECUNOSCUTĂ

Este o boală autoimună hepatică cu caracter distructiv inflamator, cu evoluție progredientă, mai frecventă la femei, asociată cu perturbații autoimune complexe și multiplă cointeresare sistemică (tabel 17).

Dintr-un început trebuie desprinsă de hepatita cronică „postinfecțioasă" Ag HBs pozitivă, care se desfășoară din HAV.

Trăsături clinice: preponderență la femei, după menopauză, cu debut variabil acut ori insidios, cu icter moderat (bilirubinemia 3—10 mg/100 ml), transaminaze crescute GOT/GPT (100—300 U/ml), steluțe vasculare, eritem palmar, hepatomegalie cu hipersplenism (pancitopenie), Ag HBs negativ, amenoree, acnee, test BSP patologic, creșterea fosfatazei alcaline, cu vastă asociere de dezordini autoimune (rectocolită ulceroasă, anemie hemolitică autoimună, PTI, alveolită fibroasă, sindrom Sjögren, glomerulonefrită membranoasă, diabet zaharat, boală autoimună tiroidiană).

TRĂSĂTURI IMUNOHISTOPATOLOGICE

■ Piece-meal-necrosis (PMN).

■ Hipergamaglobulinemie (în special IgG), catabolism crescut al C_3 cu scăderea C′ seric, realizînd uneori hepatita cronică persistentă, cu glomerulonefrită membranoasă și periarterită nodoasă.

■ Autoanticorpi circulanți:

— Antinucleari în 75% din cazuri, în special anti ssADN (657). Adesea se constată fenomenul LE pozitiv în sîngele periferic. Spre deosebire de LES, în BAIH nu sînt prezenți anticorpi anti nADN.

— Autoanticorpi fixatori de complement nespecifici de organ (test Gajdusek).

— Autoanticorpi antimușchi neted, în 67% din cazuri sînt decelați prin imunofluorescență, reacționează cu mușchiul neted al șobolanului, cu mucoasa gastrică, media vaselor; se găsesc în titruri înalte, pot apare și în alte boli hepatice autoimune, fiind marker al BAIH (ciroza biliară primitivă, ciroza criptogenetică, HAV, mononucleoza infecțioasă, neoplasmul hepatic). Deși nu au specificitate de organ, sînt considerați ca indicatori ai stimulului antigenic. Ar rezulta alterarea unui component al hepatocitului similar actomiozinei și care poate deveni neoantigen după o infecție virală.

— Anticorpi antivirali și bacterieni: față de bacterii intestinale (coli), hemophilus influenzae, virus rujeolos, varicelos ori citomegalic.

— Autoanticorpi antimitocondriali (25%).

— Autoanticorpi microsomali ficat și rinichi, detectabili în diferite variante ale hepatitei cronice active (908).

— Anticorpi antiribosomali, în procent relativ crescut (31—70%), față de numai 4% în hepatita persistentă, HAV, hepatita cronică etilică etc., exprimă reactivitate față de ARN ribosomal (430).

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 17

Hepatita cronică activă lupoidă

Clinic	steluțe vasculare, eritem palmar, amenoree, acnee
Pancitopenie	+ (hipersplenism)
Hepatosplenomegalie	+
Bilirubinemia	3—10 mg/100 ml
GOT—GPT	↑ (100—300 u)
Fosfataza alcalină	↑
Testul BSP	patologic
Hipergamaglobulinemie C' seric	+ ↓
LE	+
FR	+
Reacție falsă pozitivă pentru lues	ocazional
Autoanticorpi	antinucleari (75%) ↑ antimuşchi neted IgM ↑ IgG ↑ (60%) antimitocondrie ↑ 25% Antivas: nu Anti AAA ↑ Antitiroidieni ↑ Anticanalicule biliare ↑ Anti LSH ↑ (56%)
Ag HBs	negativ
Sex	F > B
Vîrsta	< 40 ani
Genetic	— asocieri de dezordini autoimune — HLA: A_1, A_8
Histologic	PMN

Scanned with OKEN Scanner

— Autoanticorpi față de transaminaza GPT, cu IgG de tip poli ori monoclonal (λ, K). Porțiunea de legare a IgG cu GPT este fragmentul Fab (621).

— Anticorpii AAA umană polimerizată, consecutivi sintetizării unor albumine alterate de către hepatocitul cu leziuni PMN. Pot fi detectați prin dublă difuziune, contraimunoelectroforeză, hemaglutinare pasivă, imunoadsorbție (950).

— Autoanticorpi antilipoproteină hepatică (LSA) cu titru superior 1:64, în 56% din cazuri (214).

— Autoanticorpi față de diverse organe (în special antitiroidieni).

— Factori reumatoizi, în special în forme extrem de agresive, cu concomitentă scădere a C′ seric (971).

■ Incidența complexelor imune HBs are loc în ordine descrescîndă astfel: hepatita acută, 93%; hepatita cronică activă, 40%; hepatita cronică persistentă, 22%; purtători de Ag HBs, 18% (789).

Lipsa antigenelor virale poate fi explicată în unele cazuri prin mascarea lor de către complexe imune circulante (299).

■ Deteriorarea imunității mediate celular în hepatita cronică activă se exprimă prin următorii parametri:

— Slăbirea blastogenezei limfocitare T față de PHA (1094, 1276).

— Migrarea anormală a limfocitelor bolnavului față de omogenate hepatice fetale și adulte (860). Migrarea anormală a leucocitelor bolnavului s-a dovedit și față de lipoproteina descrisă de Meyer ca specifică ficatului uman (841). Anomalii similare ale migrării s-au observat și în sindromul Sjögren și acidoza renală tubulară față de antigene, respectiv ale glandelor salivare ori tubulare renale.

— Afinitate crescută pentru eritrocitul de oaie a limfocitelor T circulante, ale bolnavilor cu hepatită cronică activă.

■ Citotoxicitatea lc în culturi de celule hepatice, la bolnavii cu boli cronice de ficat, atestă că celulele efectorii sînt lc purtătoare de receptori Fc. Mecanismul reacției e mediat celular, dependent de anticorpii IgG, direcționați împotriva antigenelor, insolubile, ale membranei hepatocitelor (CCDA, tip VI) (923, 924).

Modelul reacției imune în hepatita cronică activă îl constituie așadar CCDA, adică citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi, estimată prin comportamentul limfocitelor periferice normale față de eritrocitele de pasăre, în prezența antiserului specific. În hepatita acută se pot detecta factorii serici responsabili ai intensificării CCDA, iar în hepatita cronică activă factorii inhibitori ai citotoxicității celulare dependente de anticorpi (138).

Factorul de transfer nu modifică cursul normal al hepatitei acute B (345), dar ameliorează evoluția hepatitei cronice active Ag HBs+ (1180). Tratamentul cu imunosupresoare poate conduce la scăderea titrului de anticorpi (152).

HEPATITA NEONATALĂ

Este produsă de numeroase cauze, incluzînd VHA și VHB, și se poate exprima histologic și prin celule gigante multinucleate în ficat. Studii

Scanned with OKEN Scanner

longitudinale arată că VHB poate fi transmisă nou-născutului, la naștere, de către mama bolnavă, prin inoculare inaparentă. Fără a se constata leziuni hepatice severe, se remarcă adesea o stare de purtător cu modificări persistente histologice hepatice și prezența de particule virale nucleare în hepatocit.

Asocierea cu deficiență în alfa 1 antitripsină, face legătura între autoimunitatea hepatică și cea bronșică, denominatorul comun fiind deficiența limfocitară T, antigenul HB acționînd ca trigger (1021).

CIROZA PRIMARĂ PRIMITIVĂ (CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ)

Condiție autoimună, cu dispoziție familială genetică, preponderentă la bărbați sub 35 de ani, prevalînd în familiile în care e crescută incidența autoanticorpilor mitocondriali și a altor autoanticorpi ori boli imune (tabel 18).

TABEL 18

Ciroza biliară primară

Clinic:	prurit, icter, steatoree, xantelasme, hepatosplenomegalie, degete în măciucă, osteomalacie
Bilirubinemia	↑ (3—5 mg/100 ml)
GOT/GPT	↑ (150—200 U)
Fosfataza alcalină	↑
Lipemia	↑
Colesterolemia	↑
Protrombinemia	↓
IgM	↑↑
FR	+
Autoanticorpi:	antinucleari ↑ (30%) antimușchi neted IgM ↑ (45%) antimitocondrie 92% ↑↑ anticanalicule biliare ↑ antimicrosomali ↑
Sex	B > F
Vîrsta	< 35 ani
Genetic	agregare familiară și la bolnav cu alte condiții autoimune
Dg. diferențial	ictere mecanice

Scanned with OKEN Scanner

Clinic: colostază intrahepatică, cu prurit, icter (hiperbilirubinemie 3—50 mlg/100 ml), creşterea fosfatazei alcaline şi a transaminazelor (200 u/ml), hipoprotrombinemie, steatoree, xantoame, xantelasme, hiperlipemie, hipercolesterolemie, hepatosplenomegalie, degete în măciucă, neuropatie periferică xantomatoasă, modificări osoase de tip malacic, asociere cu alte condiţii autoimune (sclerodermie, s. Sjögren, acidoză tubulară renală).

Imunohistopatologic:

A. Fibroză cirotică postnecrotică, cu infiltraţii limfoplasmocitare în spaţiile portale, cu distrucţie a ductelor septale şi interlobulare, cu colangită cronică nesupurativ-distructivă, reacţie granulomatoasă histoepiteloidă şi celule gigante, adenopatii portale. Se poate suprapune şi tabloul de PMN. Gamaglobulina este fixată pe pereţii canaliculelor biliare cît şi pe bilă, iniţiind la aceste nivele funcţii neoantigenice.

B. Anomalii imune:

1. Anticorpi circulanţi constînd din:

a) Autoanticorpi antimuşchi neted.

b) Anticorpi antinucleari (30—45%).

c) Anticorpi faţă de conducte mici biliare.

d) Anticorpi antimitocondriali (1349) detectaţi prin RFC şi imunofluorescenţă indirectă, nespecifici de specie şi organe, prezenţi în celule renale distale, gastrice parietale şi acini tiroidieni. Nu sînt afectaţi de tratament imunosupresiv şi survin de asemenea în hepatita determinată de halotan. Antigenul este o lipoproteină localizată în membrana internă a mitocondriilor, în special a celulelor angajate în activitate cu energie înaltă. Există o varietate de anticorpi mitocondriali. Structura membranei interne mitocondriale seamănă cu îmbrăcămintea externă a unor virusuri şi bacterii punînd în discuţie mecanismul imun crossreactant. Autoanticorpii faţă de membranele mitocondriale pot fi detectaţi la cîteva zile după naştere la şobolani, cît şi prin obţinerea necrozei hepatice cu tetraclorură de carbon.

e) Anticorpi microsomali cu afinitate pentru tubul proximal renal.

2. Imunitatea mediată celular este deteriorată; se evidenţiază prin deprimarea testelor de sensibilitate cutanată şi a blastogenezei la mitogene (PHA) cît şi prin transformarea limfocitelor, specifică la ficatul autolog, iar în 50% din cazuri prin test MIF patologic faţă de antigenul hepatic (fracţiunea lipoprotidică).

S-a emis ipoteza că modificările patologice imune mediate celular sînt iniţiate faţă de antigenul ductelor biliare, într-un al doilea timp avînd loc sensibilizarea faţă de antigenele hepatice.

În familiile cu ciroză Ag HBs pozitivă s-a constatat o incidenţă de 29% din rude cu Ag HBs prezent, cu evidenţă serologică a infecţiei cu virus B în 59% din cazuri, (M>F), cu Ag HBs, anticorp anti HBs ori ambele. La rude HBs Ag negative s-a constatat creşterea nivelului IgG, a autoanticorpilor antimitocondriali în 16%, antimuşchi neted în 16%, a autoanticorpilor în general 20% (F>B), ceea ce semnifică activitate limfocitară B crescută (342).

3. Antigene asociate: Ag HA Milano în 38% din cazuri.

4. Hipergamaglobulinemie de tip policlonal.

Scanned with OKEN Scanner

5. Complexe imune ce sedimentează la 19 S și căderea C_3. Există relație între nivelul Ig și severitatea histologică, cît și între nivelul seric IgG-M și anticorpi antimitocondriali (497).

Ciroza biliară primară este rezultatul unui răspuns imunologic față de antigene ale complexului de histocompatibilitate, antigene ce sînt prezente, cu densitate extrem de crescută în celulele epiteliale ductulare ale arborelui biliar.

O rezumare a datelor clinice și histoimunologice arată că boala este multisistemică, interesează structuri multiple glandulare și se traduce clinic prin icter colostatic, trăsături ale sindromului sicca (uscăciune a ochilor, gurii; hiposecreție bilio-pancreatică), leziuni de tip sclerodermic, pigmentație, fenomene Raynaud. Histologic se constată leziuni ductulare biliare, fibroză portală și uneori piece-meal necrosis. Imunologic, anomaliile interesează atît imunitatea mediată celular cît și cea humorală, traducîndu-se prin autoanticorpi, hipergamaglobulinemie (IgM, IgG), deteriorarea fluxului de conversie de la IgM la IgG, anergie DNCB, nivel înalt de complexe imune circulante, asociate activării căii clasice și alternative a complementului. Predominența limfocitară T în reacția granulomatoasă portală sugerează implicarea sistemului imun mediat celular în liza ductului biliar, iar concentrația înaltă a IgM și C′ în căile biliare ductulare, implicația imunității humorale.

Procesul patologic de ductulită și glandă uscată se asociază frecvent altor condiții autoimune ca poliartrita reumatoidă și boala Hashimoto.

Un tablou identic ductular și extraductular, cu anomalii ale sistemului imun este observat în boala grefă-versus-gazdă, cronică, după transplantul medular. Și în reacția GvH celulele limfoide grefate determină răspuns imun față de antigene ale gazdei și în primul rînd față de antigene de histocompatibilitate, ce sînt concentrate la nivelul ductelor biliare.

Asemănările imune, histologice și clinice între cele două situații (CBP și boala cronică GvH) sugerează că există un răspuns imun față de antigene de histocompatibilitate, alterate ori native.

Debutul insidios și incidența rară a bolii atestă că este vorba de un antigen minor în cazul complexului de histocompatibilitate.

Răspunsul imun față de un asemenea antigen poate apare fie ca un rezultat al alterării antigenicității HLA (de către virusuri, microbi etc.), fie a unei reacții încrucișate a determinatelor HLA cu antigene exogene (microbiene), care duc la lezări ale unor țesuturi ce poartă antigene de histocompatibilitate în densitate mare, leziuni care declanșează o activare policlonală limfocitară B, ce se traduce prin hipergamaglobulinemie, autoanticorpi, complexe imune circulante.

Alteori, răspunsul imun cu aceste antigene apare ca efect al alterării sistemului imun ce recunoaște antigenele de histocompatibilitate proprii, recte pierderea toleranței imunitare. Este posibil ca limfocitele materne să treacă în circulația fetală și să determine fie boala GvH neonatală, ori situații patologice tardive de reacție GvH. Aceste limfocite ce joacă rol de cal troian sînt tolerate in utero grație unui limphon fetal imatur. Deoarece antigenele de histocompatibilitate sînt asociate cromosomului Y, recunoașterea antigenelor de histocompatibilitate de către limfocitele

Scanned with OKEN Scanner

materne tip cal troian slăbește în special la fete, explicînd preponderența bolii la femei.

Slăbirea selftoleranței la nivelul limfocitar T (ca urmare fie a stimulului maternofetal de limfocite, fie ca efect al unor evenimente exterioare) poate favoriza producția de anticorpi antimitocondriali (AMA) ce reacționează cu antigenele mitocondriale.

CIROZA CRIPTOGENETICĂ

Este descoperită de obicei în faza de decompensare, fiind rezultatul final al deteriorării hepatice ocazionate de o mare varietate de agenți, ce acționează prin mecanism autoimun, atestat de prezența autoanticorpilor multipli (antinucleari 25%, antimușchi neted 40%, antimitocondrii 25% etc.) și a substratului histologic de PMN (tabel 19).

TABEL 19

Ciroza criptogenetică

Plurietiologie: Autoanticorpi:	+ Antinucleari ↑ (25%) Antimușchi neted ↑ (40%) Antimitocondrie ↑ (25%)
Histologic:	PMN

V. AUTOIMUNITATEA ERITRO-LEUCO-TROMBOCITARĂ

AUTOIMUNITATEA SERIEI ERITROIDE

Cercetările ultimilor ani au adus o documentaţie crescîndă în favoarea considerării patogeniei autoimune a unui larg spectru de dezordini hematologice, în care celule ţintă pot fi atît de tip matur cît şi precursoare medulare (602) ori chiar celule stem medulare (446).

În *anemia aplastică* activitatea autoimună îşi are ca celulă ţintă celula stem, mai precis antigenele ADN, ducînd la slăbirea proliferării celulare (884). Lezarea celulei stem se face de către toxine, virusuri, dar cel mai des prin mecanism autoimun (446). Fiind boală autoimună, aplazia eritroblastică poate beneficia de imunosupresoare (247). În anemia aplastică, imuranul, androgenele şi expunerea măduvei aplastice la globulină antitimocit ar elibera de supresie celulele formatoare de colonii (471). Observaţii repetate ale rejecţiei de măduvă în anemia aplastică, graţie medierii de autoanticorpi dirijaţi faţă de lc stem medular (84) s-au alăturat studiilor care au constatat că anemia aplastică este asociată cu hiperactivitate a lc T supresoare medulare, faţă de care tratamentul antitimocitar dă rezultate bune (31).

În alte sitaţii de AHAI investigaţiile au condus la concluzia că autoanticorpii din această boală pot acţiona şi asupra proliferării şi/sau maturizării progenitorilor eritrocitari, conducînd astfel la aplazia seriei roşii (1220).

Utilizînd rozetarea E (marker lc T) şi EAC (marker lc B) s-a constatat în asemenea situaţii lipsa lc T în splină, cu prezenţă exclusiv în splina albă a lc B IgG, iar în cea roşie a monocitelor.

În sindromul Diamond-Blackfan s-au adus dovezi ale supresiei dezvoltării eritroide, mediate de lc T şi de factori serici blocatori ale acestor

lc T. Lc bolnavului sînt capabile a supresa eritropoeza în culturi de măduvă. Factorul seric ce blochează efectele supresoare ale lc T asupra precursorilor eritroizi explică perioadele de remisiune ale bolii (1220).

ANEMIA HEMOLITICĂ AUTOIMUNĂ

Anemia hemolitică autoimună ocupă un loc central în patologia autoimună, din mai multe considerente:

1) Studiul acestei afecţiuni a introdus în medicină termenul de „autoimun" şi a recunoscut că autoimunitatea poate fi cauza unei boli.

2) Este prima boală autoimună în care s-a demonstrat prezenţa anticorpilor pe celula ţintă (eritrocit), cît şi faptul că leziunile pot fi determinate de autoanticorpi circulanţi, hemoliza avînd loc prin mecanism tip II,

TABEL 20

Autoanticorpi calzi	Autoanticorpi reci	Hemoglobinuria paroxistică la rece
Autoanticorpi calzi incompleţi frecvent IgG frecvent lizanţi temperatura optimă 37°C	Anticorpi reci incompleţi IgM aglutinanţi temperatura optimă 30—32°C	Anticorpi reci Donath-Landsteiner bifazici IgG lizanţi temperatura optimă 15—20°C
	Tip monoclonal	
Complement ↓	Complement ↓	
Specificitate: anti Rh, anti e, nl, dl, pdl	Specificitate anti I, AI, Hl, frecvent anti i	Specificitate anti P/Tja — serologie lues adesea pozitivă
Durata de viaţă eritrocitară: foarte scăzută (<8 zile)	Durata de viaţă eritrocitară: moderat scăzută	
Sechestrare splenică	Sechestrare hepato-splenică	
Frecvenţa: mare	Frecvenţa: moderată	Frecvenţa: redusă, la copii şi tineri

ca urmare a acțiunii directe a anticorpilor asupra membranei eritrocitare (1398).

3) Etiologia AHAI este multiplă și complexă. Aptitudinea genetică de a dezvolta autoanticorpi poate fi asociată unui defect de a forma imunoglobuline. Pe acest fundal, numeroase condiții (virusuri, droguri etc.) pot duce la ruperea toleranței imunitare, cu dezvoltare și persistență de clone de limfocite B producătoare de autoanticorpi antieritrocitari. Cînd în urma stimulilor heterologi, asemenea anticorpi au caracter policlonal, evoluția este benignă și durata bolii tranzitorie (121).

4) Modelul natural animal de AHAI îl constituie șoarecele negru NZ, care prezintă boala AHAI, cu test Coombs pozitiv,LE pozitiv 4%, anticorpi antinucleari și nefrita lupică. Boala debutează la 3 luni, se desăvîrșește la 9 luni, are fundament genetic, autoimunitatea fiind moștenită cu caracter autosomal dominant (562, 1230).

Grefa de timus NZB la șoarecele normal induce apariția bolii autoimune, iar un număr de șoareci fac limfoame asemănătoare celor întîlnite în boala alogenică și cea umană. S-a raportat și AHAI bovină (562, 1230, 310).

5) Boala alogenică realizează la șoarece anemie hemolitică autoimună experimentală; grefa de celule imunocompetente alogene ale unei linii pure de șoarece la altul, cînd este tolerată dă reacția GvH, recunoscînd la gazdă aloantigene, în special din grupele sanguine. Anticorpii produși față de aceste antigene determină anemia hemolitică autoimună.

În boala umană, clone agresoare de limfocite B, secretoare de autoanticorpi, se comportă ca un grefon tolerat de către gazdă. O proliferare limfoidă întovărășește autoimunitatea antieritrocitară, deci clona agresoare ar fi în populația limfoidă anormală (LLcr, MI, limfoame maligne) încît AHAI este un exemplu de boală alogenă la om în cadrul realizării himerei prin dezvoltarea bolii maligne limfomatoase.

Animalele care supraviețuiesc grefei de celule imunologice competente alogene, deci sînt himere ce tolerează grefa și sînt atacate de aceasta, cu timpul dezvoltă (30%) limfoame maligne. În cazul că ele suferă o iradiere moderată are loc un puseu al bolii alogenice. Același lucru are loc dacă într-o LLcr se face o terapeutică intempestivă, care poate duce la declanșare de AHAI.

Proliferările limfoide discrete ce au loc în boala aglutininelor reci, evoluează după mai mulți ani spre limfoame maligne, menționînd de la început caracterul monoclonal al proteinelor secretate.

Anemia hemolitică a.i. cu aglutinine reci s-a realizat la iepure injectînd i.v., timp de 5 zile, listeria monocytoides.

6) Se constată frecvent la bolnavii cu AHAI asociere cu alte tipuri de boli autoimune, ori autoanticorpi față de alte antigene tisulare.

AHAI poate fi primară (idiopatică) ori secundară (simptomatică), iar studierea amănunțită a multor cazuri ce par la o primă vedere primare, se dovedește legată unei alte boli de fond. Autoanticorpii antieritrocitari din formele secundare par a fi identici imunoseric cu cei din cazurile idiopatice.

Astfel AHAI poate fi considerată ca un „indicator" al autoimunității generalizate sau poliautoagresiunii asociate ori nu hemopatiilor maligne, infecțiilor virale ori infecțiilor cu micoplasmă (373).

Scanned with OKEN Scanner

7) Frecventa apariție a anemiilor hemolitice autoimune la bolnavii cu dezordini limfoproliferative maligne este corelată pentru ambele situații probabilității crescute a aptitudinii anormale de a dezvolta clone mutante de limfocite ce nu pot fi eliminate de organism (1005).

8) AHAI secundare din cadrul hemopatiilor limfoproliferative, ori poliautoagresiunii, pot constitui primul simptom al bolii pe care o precede cu mult timp, explicînd datele contradictorii din literatură în ceea ce privește proporția formelor idiopatice și secundare.

Acest lucru este evident în special în forma cronică idiopatică cu anticorpi reci, tip proteine monoclonale. Acești bolnavi cu gamapatie monoclonală asimptomatică ori benignă, progresează în timp, spre forme simptomatice, cu creșterea proteinelor M, scăderea imunoglobulinelor normale și creșterea plasmocitozei medulare.

9) Rolul timusului în etiologia bolii este sigur. Timectomia în copilărie poate fi urmată de remisiuni (1856).

10) Imunohistopatologia AHAI frapează prin caracterul individual specific al datelor serologice în fiecare caz, clasificarea pe date serologice întîmpinînd dificultăți.

Pentru a realiza mecanismul producerii AHAI trebuie luați în considerare ambii termeni ai conflictului imunologic, adică autoanticorpul și antigenul eritrocitar. Antigenul face parte din unul din sistemele grupale ABO, Rh, P etc., încît autoanticorpii sînt de fapt izoanticorpi. Ținînd seama de subgrupele prezente în cadrul acestor sisteme, cît și de precursorii lor e lesne de înțeles caracterul individual specific al fiecărui caz de AHAI.

11) Analiza specificității autoanticorpilor antieritrocitari demonstrează anomalia sistemului limfoimun, prin aceea că fabrică anticorpi anti Rh complecși (1072), anti I și anti P (1073) îndreptați față de antigene pe care nu le cunosc, izoanticorpi față de antigene rarisime (W^a_r S^a_w, M^a_i, C^a_1, LW) (205), Sp (807) grup U (808). Mai mult, acești bolnavi prezintă și alți autoanticorpi de natură diversă (antitiroidieni, anti γ-globulină etc.) ceea ce traduce poliautoagresiunea la bază căreia există o tulburare profundă a sistemului imun. Prin aceasta AHAI constituie un model al autoimunității în general și al poliautoagresiunii în particular, model natural prezent la animal și om. Injecția de LPS la șoarece, a dus la elaborare de limfocite B, secretoare de IgM îndreptate către antigene ascunse, eritrocitare (322).

12) Gravitatea bolii este determinată de titrul de aglutinine la rece de prezența anticorpilor incompleți serici, de lărgimea scalei termice de activitate în cadrul anticorpilor la rece, de producerea de anticorpi anti-proteine monoclonale, de prezența hemolizinelor, de asocierea cu crioglobuline, de gradul de fixare al complementului (cu prezența obligatorie a componentelor C_3 și C_9), de asocierea cu alți autoanticorpi, de gradul scăderii duratei de viață a hematiilor.

13) Mecanismul instalării autoimunității în AHAI;

a) modificare antigenică de membrană eritrocitară;

— complexe imunogene care joacă rol de haptenă; (virusul, drogul, antigenul bacterian);

— modificare antigenică eritrocitară;

— demascarea unor antigene eritrocitare față de care există toleranță

slabă, anticorpii din AHAI avînd specificitate de grup. Anticorpii calzi de obicei IgG au specificitate pentru mai multe subgrupe din cadrul Rh şi fixează rar complementul.

Anticorpii reci, specifici pentru antigene slabe afiliaţi sistemului ABO (I/i).

— antigene crossreactante (virus, neoplasme etc.) cu antigenele eritrocitare.

b) pierderea toleranţei imunologice faţă de antigene eritrocitare, în urma dereglării sistemului imunitar, secundar fie unor procese mutaţionale spontane, fie limfoproliferărilor maligne;

c) hipertoleranţa faţă de nonself, ca urmare a unor deficite ale sectorului T, cu hipersensibilizare, cu generare de complexe imune (infecţii cronice, hiperimunizare) şi apariţia de autoimunitate.

Pierderea toleranţei imunologice în cazul AHAI are loc faţă de antigene cu putere imunogenă redusă.

14) Restricţii nutritive ce inhibă dezvoltarea autoimunităţii direcţionate faţă de eritrocite la şoarecele Kd.

15) În AHAI ca şi în celelalte anemii hemolitice, are loc scăderea duratei de viaţă a eritrocitelor.

Scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor (leucocitelor, trombocitelor) în AHAI (respectiv leucopenia autoimună, PTI) se datorează fie interacţiunii anticorpilor incompleţi, adsorbiţi pe hematii cu macrofagele, fie acţiunii complementului fixat în reacţia ag/ac-bivalent. În situaţia anticorpilor calzi (monovalenţi, incompleţi) hemoliza are loc intratisular, la nivelul splinei, unde condiţiile de organ realizează autohemoglutinare şi hemoconcentrare. Hemoconcentrarea favorizează întîlnirea hematiilor acoperite cu anticorpi blocanţi cu macrofagele. Macrofagele posedă receptori diferenţiaţi IgG_1 şi IgG_3 pentru fragmentul Fc. Procesul aderiunii — eritrocit acoperit cu anticorpi IgG-macrofag cu receptori IgG — este urmat de deteriorarea membranei eritrocitare, sferocitare, deformare, fragmentare. Sferocitele scăpate în circulaţie vor fi reţinute la viitoarele treceri prin stomata sinusurilor splenice.

Anticorpii calzi de tipul non-gama (componente ale complementului) interacţionează cu receptori pentru C_3 de pe suprafaţa macrofagelor, cu aderare şi procese similare de sechestrare, mai ales la nivelul hepatic şi medular.

Gradul de hemoliză în AHAI cu autoanticorpi calzi, incompleţi, nefixatori de complement, este corelat aderenţei eritrocitelor de celule fagocitare macrofagice. Autoanticorpii IgG_1 sînt de 2 feluri: unii aderă deci hemolizează, alţii nu; IgG_3 se întovărăşesc permanent de hemoliză, iar IgG_{2-4}, nu (770).

Patologia anticorpilor la rece se desfăşoară intravascular, depinzînd pe de o parte de lărgimea scalei termice de acţiune a acestora (hemoliza survine în situaţii de aglutinare de la 28° în sus), iar pe de altă parte de gradul fixării de complement al reacţiei antigen/anticorp (mecanism III), cu desfăşurare a secvenţelor complementului; hemolizei fiindu-i necesar în special componentele C_3 şi C_9.

Anemiile hemolitice cu anticorpi la cald sînt mai frecvente decît cele cu anticorpi la rece, atît în forme idiopatice (8/1) cît şi simptomatice (2/1).

Scanned with OKEN Scanner

Scurtarea duratei de viață a hematiilor în AHAI duce la:

— tulburări directe: anemie cu sferocitoză — eritrofagocitoză, hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie, hiperbilirubinemie, creșterea Ubg în scaune și urină, litiază biliară, splenomegalie, paloare și icter acoluric și

— tulburări indirecte: hiperplazia țesutului eritrocitar cu măduvă eritroblastică, prezența de normoblaști în periferie, reticulocite crescute, policromatofilie, leucocitoză și trombocitoză cu valori înalte.

Testul Coombs direct și indirect pentru decelarea anticorpilor incompleți și autoaglutinare în mediu salin la temperaturi scăzute pentru anticorpii compleți, diferențiază formele congenitale — corpusculare de cele dobîndite, cu autoanticorpi.

Astfel un test antiglobulinic pozitiv moderat ori intens, ori autoaglutinare în mediu salin, la temperaturi joase, cu normalizare la încălzire 40°, la un bolnav (excluzînd nou născutul) ce prezintă semnele de hemoliză intensă (directe/indirecte) fără a i se fi administrat în prealabil vreun drog, constituie indiciul major al AHAI.

Natura anticorpilor hotărăște evoluția anemiei, cît și condițiile de apariție a hemolizei, recunoscînd 6 criterii serologice de diferențiere în aceste anemii:

1) monovalența ori bivalența anticorpilor (incompleți-compleți);

2) tipul imunologic al anticorpului (IgA, IgG, IgM, non gama);

3) fixarea ori nefixarea complementului de către anticorp în reacție cu antigenul eritrocitar; fixarea complementului este necesară atît în aglutinare cît și în hemoliză în cazul anticorpilor reci;

4) prezența anticorpilor incompleți fie pe celulă, fie liberi, în ser;

5) tipul de antigen al sistemului eritrocitar contra căruia sînt dirijați anticorpii (562);

6) anticorpi calzi/reci.

Anticorpii calzi acționează la temperatura corpului, de cele mai multe ori sînt incompleți (blocanți), fiind decelați prin serul antiglobulinic (test Coombs direct). Prin tipizare cu testul Coombs purificat, acești anticorpi incompleți neaglutinanți eluați de pe hematii, se prezintă în ordinea frecvenței: IgG 89% ($G_1 \gg G_3$); IgM 5%, IgA ori mixt (352, 122).

Serul antinongama dă pozitivări în 56% din cazuri, complementul (sau părți ale sale $C_3 \gg C_{5,\ 6}$) fiind prezent exclusiv în 10% din cazurile de AHAI calde și mai ales în formele avansate ale sindroamelor limfoproliferative.

Procentul crescut de pozitivări cu serul antinongama se datorează faptului că unii anticorpi (γG în special) fixează complementul.

Anticorpii eluați de pe hematii (1383) în 40% din cazuri sînt de tip IgG, IgA, ori mixt, cu specificitate Rh, anti e; în 50% IgG +C′ cu ori fără IgM (formă mixtă) cu specificitate anti Ena (Rh-nule); anti LW, anti U ori fără specificitate, iar 10% componente ale complementului, fără specificitate. De regulă antigenul față de care este dirijat un anticorp specific, e prezent pe hematii; cînd antigenul lipsește, are loc fenomenul Matuhasi-Ogata (20).

Hemoliza are loc intratisular, ca urmare a modificărilor aduse hematiei de către anticorpii incompleți (modificare de formă etc.) cu scăderea duratei de viață și distrugere splenică.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru detectarea anticorpilor serici se folosesc testul Coombs și hematii pretratate enzimatic. În cele mai multe cazuri sînt incompleți. In 40% din cazuri sînt de tip IgG, IgA, (ori ambele) ocazional IgM; aglutinează hematiile tratate cu enzime și au specificitate Rh.

În 50% din cazuri sînt de tip IgG, rareori de tip IgM. Uneori aglutinează, alteori hemolizează și aglutinează hematiile tratate cu enzime. De obicei nu au specificitate, doar ocazional anti Rh.

În 10% din cazuri, cînd corespund formulelor cu hemoliză severă, sînt de tip IgM, hemolizează și aglutinează hematiile. Pentru unii autori acești autoanticorpi cu specificitate I/i ar aparține aglutininelor reci cu activitate termică înaltă.

Complementul seric scade în AHAI caldă, fie prin componentele non gama (complement) fixate pe eritrocite, fie că este reținut de complexele ag/ac pentru alte mecanisme decît hemoliza (anemii hemolitice simptomatice).

Anticorpii antieritrocitari reci survin mai frecvent la vîrste înaintate, la ambele sexe, sînt serici, liberi, de obicei compleți, de tip imunoglobulinic IgM, cu specificitate uzuală anti I, ocazional anti i, rar Sp_1, determinînd asupra hematiilor tratate cu enzime aglutinare și hemoliză, în prezența complementului.

Anticorpii reci incompleți sînt de tip nongama (α—β_2 globuline) fără specificitate ori semnificație patologică. În formele cronică idiopatică dar și asociată proceselor limfoproliferative (din cursul limfoamelor maligne ori autoimunității) anticorpii reci sînt proteine monoclonale (lanț $V_{K II}$) expresia unei gamapatii monoclonale secretorii, cu imagine caracteristică imunoelectroforetică de vîrf anormal în regiunea β, γ ce traduce blocarea imunologică la unul din nivelele stadiale de maturație a limfocitelor B. Limfocitele B formează marea majoritate a populației limfocitare (90%).

Testul Coombs direct pozitiv este de tip antinongama, datorîndu-se componentelor complementului (C_3) de pe suprafața hematiei. Abilitatea anticorpului rece de a fixa complementul este factorul cel mai important, care stă la baza aglutinării, hemolizei și deci a fenomenelor acrocianotice cît și a anemiei.

Autoaglutinarea determinată de anticorpii IgM la 32° are loc prin legarea complementului pe hematii și dispare după încălzire la 40°. Hemoliza are loc intravascular prin acțiunea anticorpului IgM asupra hematiei, cu fixare de complement și în mediu acid 6,5 (hemolizină acidă).

AHAI de tip rece are trăsături clinice: anemie, icter, sindrom Raynaud, hemoglobinurie, apare la vîrstă înaintată, la ambele sexe, e durabilă și nu e prea gravă.

În formele acute cu aglutinine reci, lanțurile ușoare ale imunoglobulinei M în cauză sînt de tip K și λ, deci proliferarea este de tip policlonal.

Anticorpii reci au maximum de activitate la 4°, însă posedă o amplitudine variabilă termică de care depinde și acțiunea lor patogenă (care este funcția directă de nivelul crescut al acestei limite termice).

În pneumonia atipică: anti I, în M.I. anti i, forma cronică idiopatică anti I, S_{pl}; în forma asociată: anti i.

Complementul seric este scăzut la bolnavii cu titru înalt de aglutinine reci și hemoliză.

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpii bifazici (Donath-Landsteiner, D.N.), pentru care este necesară secvența frig-cald în vederea provocării hemolizei, survin la copii — adulți tineri, cu incidență rară, de tip γG, cu specificitate anti Tja, acționînd asupra antigenlui Tja+ din sistemul P, necesitînd în fază caldă 4 factori ai complementului, fixîndu-se de eritrocit la temperatură joasă și provocînd hemoliză la temperatura corpului.

PLAN DE STABILIRE A DIAGNOSTICULUI

I. Testul Coombs global direct pozitiv este un indiciu al prezenței de anticorpi incompleți fixați pe hematie și poate fi confirmat prin test Coombs indirect cu eluatul de pe eritrocitul bolnav, ori autoaglutinare în mediu albumină 20% (249) (tabel 21).

Autoaglutinarea în mediu albuminos 20% a eritrocitelor, ori în mediu salin, în titruri de la 1/64—1/64 000 la temperatură joasă, cu reversibilitate la 40°, stabilește prezența anticorpilor compleți (reci, de tip IgM).

II. Pasul următor îl constituie studiul autoanticorpilor incompleți de pe suprafața hematiei, din eluatul de pe eritrocit prin test antiglobulinic purificat.

a) Testul Coombs purificat direct stabilește identitatea imunologică a anticorpilor. Anticorpii γ (G2, A2, rar M) sînt aglutinanți, iar cei nongama (componente ale complementului) sînt aglutinanți și hemolizanți, ori cu reacție intermediară (50% aglutinanți — 50% hemolizanți).

b) Anticorpii din eluatul de pe eritrocit ori din ser sînt studiați cu ajutorul hematiilor pretratate enzimatic, cu test Coombs purificat indirect ori prin autoaglutinarea acestora.

III. Stabilirea amplitudinii termice de acțiune (aglutinare, hemoliză, test antiglobulinic indirect) asupra eritrocitului normal in vitro, stabilește pe de o parte tipul cald și rece, gradul de patogenitate (creșterea amplitudinii termice a anticorpilor reci are o semnificație patogenică) și prezența crioaglutininelor.

IV. Investigații ce stabilesc dacă anticorpii nongama fixează ori nu complementul.

Testarea anticorpilor incompleți eluați de pe hematii ori ai celor serici compleți sau incompleți față de hematii, test cu diverse combinații antigenice diferențiază specificitatea antigenică. Sistemul antigenic eritrocitar interesat în conflictul imunologic al AHAI este specific anumitor grupe sanghine (pentru anticorpii calzi, sistemul Rh; pentru cei reci, sistemul I, afiliat sistemului ABO; pentru anticorpii bifazici, sistemul P/Tj^a; iar pentru cei de tip nongama, nespecificitate antigenică). Cu cît investigațiile sînt mai precise, mai subtile, mai apropriate, se va putea stabili tipul imunologic al anticorpului și sistemului antigenic eritrocitar față de care sînt aceștia îndreptați. Au fost detectați în unele cazuri anticorpi anti-K 13, (806), anti-Le^a (618), anti-Wr^a, anti-Sw^a, anti-Mi^a, anti-Cl^a etc.

VI. Investigații speciale, în situația autoanticorpilor γM. Detectarea aglutininelor reci permite o diviziune a acestor autoanticorpi reci în două clase. Clasa I cu aglutinine reci și clasa II, fără aglutinine reci.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 21

Plan de stabilire a diagnosticului în ANEMIA HEMOLITICĂ AUTOIMUNĂ

I. Autoaglutinare în mediu albuminos (20%) ori salin. ↓ AUTOANTICORPI COMPLEȚI RECI | Test Coombs global direct pozitiv confirmat prin test Coombs indirect cu eluat eritrocitar. ↓ AAC INCOMPLEȚI FIXAȚI PE HEMATIE CALZI

II. Test antiglobulinic Coombs purificat ↓

IDENTIFICAREA IMUNOGLOBULINICĂ A AUTOANTICORPILOR (γG, γM, NONγ, etc.).

III. Stabilirea amplitudinii termice de acțiune a autoanticorpilor

↓ TIP RECE | ↓ TIP CALD

IV. Stabilirea gradului de fixare al complementului ↓

AUTOANTICORPI FIXATORI ORI NU DE COMPLEMENT

V. Stabilirea specificității antigenice eritrocitare interesate în conflictul autoimun. ↓

SISTEMUL I	SISTEMUL Rh	SISTEMUL	NESPECIFICITATE	MIXT
AACI γM	AACI γG	P/J^a	AACI NONγ	AACI γGC'—
RECI	CALZI	AACI γG	TIP C'	γG+MC'
ANTI-I, AI, HI	ANTI-e, nl, pdl, dl	BIFAZICI		
CLASA I—II	CLASA IV	CLASA VI	CLASA III	CLASA V

VI. Investigații speciale în cazul autoanticorpilor γM. Detectarea aglutininelor reci. ↓

AACI RECI CU AGLUTININE RECI γM+C' (CLASA I) | ↓ AACI RECI FĂRĂ AGLUTININE RECI C'γM (CLASA II)

VII. Detectarea hemolizinelor acide. Detectarea hemolizinelor neutre

↓ AACI RECI CU AGLUTININE RECI ȘI HEMOLIZINE ACIDE | ↓ AACI RECI FĂRĂ AGLUTININE RECI CU HEMOLIZINE NEUTRE

VIII. Detectarea hemolizinelor bifazice ↓

AUTOANTICORPI AI HEMOGLOBINURIEI PAROXISTICE

IX. Cercetarea altor autoanticorpi ori condiții limfomatoase

↓ FORME PRIMITIVE (IDIOPATICE) | ↓ FORME SECUNDARE

X. I m u n e l e c t r o f o r e z a

↓ TIP MONOCLONAL | ↓ TIP POLICLONAL

XI. Măsurarea timpului de supraviețuire eritrocitar (metode=Ashby, marcare cu ^{51}Cr, DFP (diisopropilfluoro fosfat), ^{14}C glicină, ^{3}H glicină, ^{53}Fe). ↓

STABILIREA DURATEI DE VIAȚĂ A ERITROCITELOR ȘI A SEDIULUI ELECTIV DE SECHESTRARE a HEMATIILOR.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 21 (continuare)

Plan de stabilire a diagnosticului în ANEMIA REMOLITICĂ AUTOIMUNĂ

XII. Studiul măduvei osoase pentru aprecierea proliferării plasmolimfoide și a gradului de fibroză.

↑

STADIALIZAREA DIN PUNCTUL DE VEDERE AL AUTOIMUNITĂȚII

XIII. Studierea genetică a probandului

↓

SANCȚIUNEA TERAPEUTICĂ (SPLENECTOMIE, IMUNOSUPRESOARE, CORTICOIZI ETC.)

VII. Cercetarea hemolizinelor acide în prima situație (clasa I) și a hemolizinelor neutre în clasa a II-a constituie pasul următor al stabilirii diagnosticului.

VIII. Cercetarea hemolizinelor bifazice duce la precizarea diagnosticului de hemoglobinurie paroxistică.

IX. Cercetarea altor autoanticorpi, condiții autoimune ori limfomatoase precizează tipul primar ori secundar de AHAI în cazul în speță, micșorîndu-se sectorul idiopatic în favoarea celui secundar simptomatic sau autoimunității generalizate.

X. Imunelectroforeza stabilește tipul monoclonal ori policlonal al autoanticorpilor reci.

XI. Măsurarea timpului de supraviețuire eritrocitar, prin metode variate, ca cea descrisă de Ashby, ori marcarea cu ^{51}Cr, DFP (diisopropil fluoro fosfat), ^{14}C glicină, ^{3}H glicină, ^{53}Fe conduce la stabilirea duratei de viață a eritrocitelor și a sediului electiv de sechestrare și distrucție eritrocitar. În cazul anticorpilor reci $\gamma M+C'$ durata de viață este moderat scăzută, cu sechestrare hepatosplenică, care nu beneficiază de splenectomie. Tipul cald γG are durata de viață scăzută (5—8 zile), cu sechestrare splenică, beneficiind de splenectomie. Durata cea mai scăzută de viață ar prezenta-o tipul cald anti-e. Tipul mixt Ig $\gamma G+C'$—IgM ori Ig γG—IgM+C' prezintă sechestrare mixtă hepato-splenică. În formele asociate cu leucemie limfatică cronică, sarcoame limfoide se constată IgM+C', iar în colagenoze, tipul mixt. În formele primitive se constată de obicei tipul IgG.

XII. Studiul măduvei osoase pentru aprecierea proliferării plasmolimfoide și a gradului de fibroză duce la stabilirea stadialității autoimunității în cazul respectiv de AHAI.

XIII. Studiile genetice stabilesc fundalul genetic, al transmiterii ereditare a bolii (1004), a agregării familiale (373, 667).

Ca maniere adjuvante se pot folosi:

1. Ligaturarea bazei unui deget care este ținut 15 minute în apă rece, după care se prelevă sînge capilar, care prin centrifugare arată ser roșu (test Ehrlich).

2. Aplicare de pungă de ghiață pe ochi, după care se examinează, cu lupa, circulația capilară a conjunctivei ce apare fragmentată prin aglutinare intracapilară.

Scanned with OKEN Scanner

ANEMIA HEMOLITICĂ AUTOIMUNĂ INDUSĂ DE DROGURI

Drogurile α metil dopa și acidul mefenamic pot determina anemie hemolitică autoimună prin formare de autoanticorpi similari autoanticorpilor calzi, dirijați împotriva antigenelor sistemului Rh.

Această situație constituie și un model de boală autoimună la om prin sensibilizarea la antigen nonself (983) și este dealtfel singurul tip de anemie hemolitică autoimună, indusă de droguri.

Persoanele care iau α metil dopa demonstrează după 4—12 luni de tratament, test pozitiv antiglobulinic direct, dependent de doză: 11% din bolnavii ce iau sub 1 gr de drog/zi; 20% din cei ce iau 1—2 gr/zi și 36% din cei ce iau mai mult de 2 gr/zi.

Anemia hemolitică autoimună se exprimă serologic prin autoanticorpi liberi incompleți, de tip IgG, cît și prin autoanticorpi blocanți similari. Reacția Coombs nu poate fi influențată prin adaus de drog, deoarece răspunsul imun este îndreptat față de un autoantigen.

Autoanticorpii au specificitate Rh, în special anti „e". Deși hemoliza nu are loc decît rarisim, totuși studiile cu izotopi au arătat o diminuare a duratei de viață a hematiilor, iar dezvoltarea bolii nu este dependentă de doze de medicament.

Întreruperea medicației este urmată de normalizarea valorilor hematologice și la aprox. 1—2 ani de negativarea testului Coombs.

S-a raportat și o creștere semnificativă a incidenței factorului antinuclear la hipertensivi și în special la cei ce iau α metil dopa, fără a dezvolta simptomatologia clinică a LES și cu imunoglobuline în limite normale.

Vîrsta și predispoziția genetică la dezordini autoimune nu sînt suficiente a induce anemia hemolitică autoimună prin metil dopa, chiar dacă șoarecele NZB și A/J au primit cantități mari de drog (607) și pe durată lungă.

AUTOIMUNITATEA TROMBOCITARĂ. PTI (PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ)

Diagnosticul PTI se impune într-una din cele 5 situații:

1. mediere de autoanticorpi trombocitari;
2. coincidența cu alte boli autoimune;
3. PTI neonatală, cauzată de mamă;
4. mediere de aloanticorpi (posttransfuzional, neonatal);
5. complexe imune (medicamente, LES).

Scanned with OKEN Scanner

În PTI agresiunea autoimună se extinde fie spre hemoliză (S. Evans), fie spre LES, alteori mimînd hepatita cronică cu hipersplenism.

Geneza autoimună este bazată pe următoarele argumente:

Plasma bolnavului de PTI (acută ori cronică) transfuzată celui sănătos, duce la vătămări trombocitare cu trombocitopenie.

Efectul trombocitopenizant este în funcţie de dozele folosite (518) şi poate fi anulat prin injectare concomitentă de plachete, care absorb factorul trombocitopenizant şi dispar din circulaţie.

Factorul răspunzător este gamaglobulina 7S serică, specifică de specie, ce este adsorbită de plăcuţe fie sub forma de imunocomplexe fixate de membrana trombocitelor, via fragmentele Fc ale anticorpului (mecanism III), fie prin activare directă pe suprafaţa trombocitului (mecanism II) (133).

Atît trombocitele autologe cît şi omologe sînt afectate.

Anticorpul antiplachetă este specific atît antigenelor trombocitare cît şi megacariocitelor, sugerînd că în procesul autoimun poate fi afectată trombopoeza (900).

PTI infantil este o boală autoimună cauzată de anticorpi antiplachetari, care dispar odată cu vindecarea trombocitopeniei.

Detectarea autoanticorpilor antiplachetari prin tehnici serologice standard este dificilă (133). Se utilizează:

- Test antiglobulinic Coombs ce detectează IgG şi C_3 pe trombocite.
- Metoda RIA, sensibilă, cuantifică imunoglobulinele asociate trombocitului şi autoanticorpii antiplachetari serici.
- Test calitativ de detectare, prin rozetare a plăcuţelor, cu proteina A produsă de stafilococul auriu (979).
- Mecanisme imune celular mediate, constînd din transformarea blastică şi eliberarea de factor al migrării leucocitare de către limfocitul bolnavului, în prezenţa trombocitelor proprii (232, 1379).
- Scurtarea duratei de viaţă a trombocitelor injectate şi marcate cu ^{51}Cr, în recipient bolnav de PTI, cu sechestrare splenohepatică, cu prevenire a efectului trombocitopenizant prin pretratare cu corticoizi.
- Creşterea fosfatazelor acide serice constituie un test indirect al trombocitolizei, constituind element de diagnostic şi de neeficienţă terapeutică.

Trombocitoliza poate fi evidenţiată prin eliminarea factorului 3 trombocitar, fiind prezentă la 65% din bolnavii cu PTI şi la 78% din cei cu LES.

- Reacţia de fixare de complement autoimună, prezentă în 50% din cazuri.
- Imunofluorescenţa indirectă (81%).
- Prezenţa de anticorpi antinucleari (69%).
- Asocierea cu alte condiţii autoimune: sindrom Evans (PTI+AHAI), LES, AHAI+PTI+B. Graves (146).

În prezenţa unei purpure trombocitopenice idiopatice, la debut, diferenţierea tranşantă între PTI acută şi cronică este greu de făcut; totuşi în favoarea formei acute pledează etatea sub 10 ani, brutalitatea instalării bolii, precesiune posibilă a unei infecţii ori intoxicaţii intercurente, hemoragii cutaneo-mucoase marcate şi viscerale rari, scăderea masivă

a numărului de trombocite şi reacţie Coombs directă eritrocitară negativă. Pentru forma cronică însă, vîrsta superioară 15 ani, predominenţa de sex feminină, debutul progresiv, absenţa unei cauze declanşante, decelabile, menometroragii frecvente, număr de trombocite variabil, reacţia Coombs directă eritrocitară uneori pozitivă.

În ambele situaţii megacariocitoza medulară cu citoplasmă bazofilă este intensă, cu aspect de măduvă albastră.

În timp ce PTI acută recunoaşte un proces autoimun de tip al perturbaţiei antigenice, cu formare de neoantigene, în PTI cronică mecanismul de bază ar fi pierderea toleranţei imunitare faţă de antigenele trombocitare.

Rolul primar al splinei este mecanic, iar persistenţa seropozitivităţii la splenectomizaţi se datorează producerii crescute de IgG de către măduvă (172).

Asocierea tulburărilor imune care implică trombocitele, cu modificări în metabolismul serotoninic şi migrenă, se întîlnesc în LES şi PTI, cu trombocitopenie, nivel seric serotoninic crescut şi plachetar scăzut. Migrena se datorează unei scăderi serotoninice plachetare cu creştere şi eliberare de serotonină în ser.

Activarea plachetelor în LES se datorează complexelor imune fixe tisulare. În PTT (sindromul Moscovici) s-a determinat rolul cheie al complexelor imune circulante ce acţionează direct asupra trombocitelor ori indirect prin lezare epitelială.

Autoimunitatea coagulării este completată cu apariţia la unii bolnavi de anticorpi IgM faţă de factorii XI—XII ai coagulării, inhibînd astfel coagularea (256).

AUTOIMUNITATEA LEUCOCITARĂ

Leucopeniile prin mecanism autoimun, ca efect al leuco-autoaglutininelor, ori autoanticorpilor citotoxici, pot fi primare sau idiopatice şi secundare, cînd apar în cadrul altor boli autoimune.

Mecanismul autoimun ar consta fie în demascarea unor antigene structurale faţă de care există toleranţa slabă, fie ca urmare a unei dereglări imune la nivelul sistemului limfoid (prin metaplazie malignă ori mutaţii spontane).

Se recunosc autoanticorpi granulocitari complet şi incompleţi, cît şi aloanticorpi granulocitari (1324). S-au folosit următoarele tehnici de evidenţiere a mecanismului autoimun humoral:

1) Anticorpi serici citotoxici faţă de limfocitele autologe ce acţionează la 37°, în boli autoimune complexe ca LES, detectaţi prin testul de consum antiglobulinic ori prin testul anticorpilor citotoxici.

2) Anticorpi incompleţi ce pot fi eluaţi de pe leucocitele bolnavilor cu leucotrombocitopenie şi apoi refixaţi pe leucocite, cu specificitate de

specie, reacționînd cu subfracția ribosomală a citoplasmei. S-a constatat o scurtare a duratei de viață a granulocitelor cu turnover crescut, marcate cu ^{51}Cr sau ^{32}P.

3) Imunofluorescența indirectă aplicată granulocitelor în neutropenia autoimună a detectat aloanticorpi granulocitari (1324).

4) Detectarea inhibitorilor serici ai granulopoezei (471).

Neutropenia ciclică este o dezordine moștenită, caracterizată prin episoade recurente de neutropenie, la om și la cîinele Gray-Collie. Imunohistopatologic se constată hipotrofie timică timpurie, cu golire limfoidă, iar clinic, artrită, anemie, glomerulonefrită, amiloidoză, boli autoimune.

Limfocitele periferice ale cîinelui bolnav formează rozete cu propriile eritrocite (autorozetare) sugerînd activitate autoimună (45).

VI. NEUROAUTOIMUNITATEA

Sistemul nervos este locul unei reactivităţi imunologice extrem de intense şi de diversificate, ce-i conferă caracter de organ imunologic.

Neuroautoimunitatea este un complex de situaţii patologice neurologice, cu plurietiologie, cu substrat histologic sistemic demielinizant, cu mecanism patogen unic autoimun, avînd ca model principal encefalomielonevrita alergică experimentală.

Vom lua în consideraţie în neuroautoimunitate 6 clase de materiale informaţionale:

A. Stabilirea rolului jucat în patologia imună de diferite celule ce constituie nevraxul.

B. Antigenele şi anticorpii ce iau parte în procesul autoimun.

C. Mecanismele complexe din cadrul autoimunităţii ce pot modifica celulele, antigenele şi anticorpii menţionaţi anterior.

D. Modele virale ce interferează patologia neuroautoimună.

E. Modelele experimentale.

F. Cadrul de patologie umană neuroautoimună.

În ceea ce priveşte ultimele două clase de materiale se aminteşte că autoimunitatea poate lua parte integral sau numai într-o variabilă măsură la tabloul neurologic morbid respectiv.

A. Tehnicile imunohistologice, electronmicroscopice coroborate cu cele de izolare centrifugală au reuşit să stabilească rolul în patologia imună a diferitelor celule ce constituie nevraxul.

S-a recunoscut celulei nervoase caracterul de neuron multiplex şi s-au definit modificările multiple ce au loc în cursul reacţiilor mediate imunologic, precum şi a prezenţei de antigene de histocompatibilitate la nivelul membranei neuronale.

S-a stabilit astrocitului rolul de pod citoplasmatic între celulele endoteliale ale capilarelor creierului şi membranele neuronale. Tipul de patologie astrocitară este conferit de agentul filtrabil-scrapia.

Scanned with OKEN Scanner

Oligodendroglia sau oligodendrocitul sau celula glială, conferă sistemului nervos central structura de suport. Nu sintetizează ADN în condiţii normale, are capacitate limitată de reparare, iar în condiţii de reactivitate îşi pierde diferenţierea, obţinîndu-se demielinizarea. Demielinizarea este un complex de modificări de ordin cauzativ, iar în cadrul experimental este întovărăşit de proliferare astrocitară. Oligodendroglia este afectată specific de serul şi de limfocitele bolnavului cu scleroză multiplă. Tipul de virus care afectează preferenţial oligodendroglia, iniţiind prin aceasta procesul demielinizant, este visna. Tipul visna este corelat atît patologiei ovine, encefalomielitei autoimune experimentale cît şi sclerozei multiple.

Microglia este o celulă mezodermală ce derivă din limfocitul stem medular în urma procesului de diferenţiere, în epoca fetală de sfîrşit. Locul preferenţial al microgliei este între plexurile coroide şi leptomeninge, sub ependim. Este o celulă de tip macrofagic, care sintetizează ADN, purtînd uneori denumirea de celulă Kolmer. Există o strînsă legătură. în fluxul diferenţial, între pericitele adiacente endoteliului capilar şi microglie. Rolul acestei celule se află la locul crucial în patologia răspunsurilor imune nervoase, adică la zona limită, encefalo-hematologică, adică acolo unde au loc depunerile de complexe imunologice ori de amiloid, în condiţiile imunopatologice respective. Microglia apără sistemul nervos central de injurii de tot felul, participă în procesele patologice ce implică fagocitoza, îndepărtează complexele imune din vecinătatea antigenelor sistemului nervos central. Prezenţa de receptori de Ig pe suprafaţa microgliei o cointeresează în procesele imune prin interacţiune cu limfocitele T. Receptorii pentru anticorpi specifici antigenelor SNC, de pe suprafaţa microgliei, au permis prin utilizarea substraturilor SNC (mielină etc.), testarea reactivităţii citotoxice a acestei celule. Joacă rol de cărăuş cît şi loc de multiplicare pentru diverse virusuri, de unde implicaţia sa în procese demielinizante ca boala murină, hepatita recurentă demielinizantă. Alteori este implicată în boli granulomatoase ale SNC, sau ca fagocit în procesul demielinizării şi rezorbţiei mielinei intacte de pe teci.

B. În ceea ce priveşte antigenele specifice ale creierului, menţionăm proteinele S, factorul de creştere al nervului (FCN), proteolipidele caracteristice mielinei dar mai ales neoantigenele ce răsar ad-hoc în urma infecţiilor virale.

Anticorpii, imunoglobuline, prin prezenţa lor la nivelul SNC pot reflecta infecţii sistemice, avînd origine circulatorie, dar alteori apariţia unui gradient de IgG la nivelul ariilor de inflamaţie vasculară, ori a plăcilor de scleroză în scleroza multiplă, sugerează elaborare locală. S-a stabilit astfel că în special IgM este originară sistemului nervos central.

Scăderea nivelului de anticorpi la nivelul sistemului nervos central, întîlnită în unele imunodeficienţe, ca ataxia telangiectazică poate constitui doar o parte a bolii. Se pare că în SM, uneori anumite părţi de imunoglobulină sînt prezente în concentraţii subnormale, ridicînd prin aceasta problema unei imunodeficienţe parţiale. Aceste fenomene imune disociative au loc frecvent în neuroautoimunitate, traducîndu-se într-un grad mai mult ori mai puţin avansat prin căderea titrului de IgA şi creştere

Scanned with OKEN Scanner

a IgG şi IgM. Cocultura de limfocite a acestor pacienţi cu limfocite normale duce la scăderea producţiei de imunoglobuline a limfocitelor normale.

C. Dintre mecanismele complexe ce iau parte în procesul autoimun la nivelul SNC, vor fi luate în discuţie în primul rînd, cadrul mare structural al limphonului, pe care se suprapun diversele tipuri de infecţie virală.

Este un fapt bine cunoscut că limfocitele sînt incapabile a-şi reexprima receptori antigenici, după o interacţiune prealabilă cu un polimer aminoacid tolerogen. Astfel o cauză primordială a perturbaţiei toleranţei imunitare ar consta într-o mare abundenţă de asemenea polimeri aminoacizi, la nivelul SNC, ce au rol de neurotransmiţători.

Condiţiile prealabile ale patologiei autoimune oligodendrogliale sînt:

1. Teren predispus genetic, caracterizat printr-o asociere pozitivă cu tipurile HL-A 3 şi HLa-B7, precum şi asociere negativă cu tipul HLA-B 12 în cazul sclerozei multiple. De asemenea s-a remarcat şi o asociere marcată cu două antigene B: DRW 2 şi DRW 3, corelate locusului HLA-D.

Terenul genetic se exprimă în special la femeile înrudite cu bolnavul, dovedind în 79% din cazuri, o mare sensibilitate a limfocitului de a fi depresat de acidul linoleic.

2. Limfocite agresive faţă de factorul encefalitogen şi neoantigene astrocitare (neoantigene erupte ca efect al acţiunii virusurilor tip scrapia).

3. Deteriorarea sectorului limfocitar T.

Deficienţa lc T este corelată depresiunii testelor cutanate de HI şi creşterii factorului seric (α macroglobulină) ce inhibă blastogeneza limfocitară. Neputinţa bolnavului cu SM de a pozitiva testul cutanat la antigen omolog are valoare analoagă cu absenţa HI la cobaiul cu EAE.

4. Deteriorarea barierei hematonervoase.

Limfocitele conductului toracic posedă receptori pentru mielină. Acest fapt are strînsă legătură cu EAE şi SM. În ambele boli sînt găsite limfocite în ariile de demielinizare, iar studiile in vitro au demonstrat prezenţa de macrofage activate (de tipul microgliilor), care secretă proteaze capabile a degrada mielina (pag. 246). În condiţii normale, sînt excluse celulele circulante la nivelul sistemului nervos central. Însă, după ce bariera hematonervoasă a fost deteriorată, este posibil fluxul celulelor imunologice purtătoare de receptori de mielină, spre ariile mielinizate, unde ar promova procesul demielinizant.

5. Anticorpi faţă de factorul encefalitogen, ca urmare a activării policlonale limfocitare B (efect al deteriorării limfocitelor T_s), a acţiunii crossreactante a anticorpilor antivirali (pag. 248), ori a unei mutaţii la nivelul limfocitului stem medular.

D. Virusurile care interferează patologia autoimună neurologică, le putem rîndui în tipuri sau modele, care au imprimat un anumit tipar, tipar pe care îl vom întîlni, parţial sau în totalitate, în capitolul de patologie umană neuroautoimună.

I. Tipul CML (coriomeningita limfocitară): boală a rozătoarelor, datorită virusului Arena cu diam. de 120 nm. Boala se prezintă într-un evantai larg de stări posibile, atît la nivel sistemic şi celular, cît mai ales ca exprimare fenotipică, de la forma supraacută a necrozei cerebeloase la cea în care infecţia activă nu mai este prezentă, cu stare de purtător de complexe imune, fără semne de boală. Cîteva caracteristici imunologice însă îi conferă un loc cu totul particular: transmitere a bolii prin limfocite T, transfer al IMC condiţionat de locusul de histocompatibilitate H-2 şi obţinerea unei toleranţe imune faţă de virus în urma pretratării animalelor cu imunosupresorul citoxan (885). Această toleranţă imună se caracterizează prin prezenţa anticorpilor virali şi a reacţiilor inflamatorii, dar prin absenţa semnelor clinice.

II. Tipul visna: boală virală lentă, progresivă şi fatală ovină, cu localizare în SNC, datorită unui retrovirus de 80—120 nm, de tip C, asemănător virusurilor tumorale ca al sarcomului Rous, ori al leucemiei Rauscher. Lichidul cefalorahidian al oii infectate cu visna prezintă în primele 40 de zile pleocitoză mononucleară asociată creşterii proteinelor şi IgG, iar mai tîrziu pleocitoză moderată, proteine uşor crescute şi anticorpi anti-visna. Nucleocapsidele acestor virusuri conţin sARN ce depind de o transcriptază inversă. Încorporarea informaţiei virale pentru replicare în cromosomul celulelor imunocompetente poate duce la produse virogene represibile. Efectele citopatice virale se traduc la nivelul sistemului nervos central prin demielinizări. Tipul visna are relaţie atît cu EAE cît şi cu dezordinele demielinizante. Poate determina la oaie encefalomielita alergică demielinizantă (EAE).

III. Tipul felin panleucopenia: determină la pisici ataxia cerebeloasă, ce se transmite ereditar.

IV. Tipul Papova, ce determină leucoencefalopatie: particulele virale de tip Papova, cu structuri de tip paramixovirus, corpi Harano, definesc rolul etiologic al virusului lent în condiţii de îmbătrînire, dar mai ales pun problema interacţiunii virus-populaţie de limfocite supresate. Patologia se desfăşoară la pacienţi imunosupresaţi, ori în faza avansată a limfoamelor maligne. Histologic, se caracterizează prin prezenţa particulelor Papova intracelular şi pe suprafaţa oligodendrocitelor, cît şi prin demielinizare.

Virusul lent al răpciugii canine (Canine distemper) este tot un mixovirus răspunzător de PESS şi SM, a cărei infecţie se traduce histologic prin alterări oligodendrogliale şi demielinizare, iar imunologic prin titru înalt de anticorpi antivirali serici, particule virale în celulele din culturi de ţesut creier-scleroză multiplă.

Tot în modelul virusurilor lente se află virusul herpetic. Determină infecţie latentă la nivelul ganglionilor spinali la şoarece. La maimuţă iniţiază o encefalită, în care celula de bază este eozinofilul.

V. Tipul de asociere de infecţii virale multiple. Interacţiunea între virusuri poate acţiona în sensul exacerbării bolii determinate de primul virus; fie a anulării acesteia, fie lucrînd în ambele sensuri, funcţie de momentul bolii. Astfel, virusul Papova fie exacerbează, fie anulează acţiunea virusului rujeolic; în schimb se cunosc sindroame neurologice combinate cu varicelă fatală şi autoimunitate generalizată.

Scanned with OKEN Scanner

VI. Tipul de anticorpi crossreactanți: mixovirusurile, atît la cobai cît și la om, imprimă limfocitului T abilitate de răspuns blastogenetic atît față de virusurile respective cît și de factorul encefalitogen. Acest fapt sugerează comunitate antigenică a virusului rujeolic cu FE, rujeola devenind astfel pe de o parte primum movens al elaborării de limfocite agresive față de FE, dar în același timp și o sursă permanentă, inepuizabilă de asemenea imunocite, în cazul situațiilor speciale de persistență a virusului în SNC.

VII. Tipul de virus ce modifică antigenele de pe suprafața celulelor sistemului nervos central inducînd formare de neoantigene. Acest tip corespunde unei multitudini de suşe virale. Imunocitele răspund față de aceste neoantigene de pe celulele infectate de virusuri cu condiția obligatorie a unei duble recunoașteri (pag. 55): antigenul viral, ori neoantigenul și corespondentul CMH de pe celula țintă. Pe limfocitul T_k cît și pe celula țintă trebuie să fie aceeași specificitate antigenică determinată de CMH; în plus, limfocitul trebuie să posede pe membrana de suprafață și receptorul pentru virus sau neoantigenul elaborat în urma acțiunii virale asupra celulei țintă.

VIII. Tipul virus rujeolos, ce realizează demielinizarea prin multiple căi, definind un tip de infecție virală pluripatogenic.

Din capul locului se cunosc trei tipuri de encefalită postrujeolică:

1) Forma acută, ce apare la 8 zile după debutul bolii.

2) Forma subacută a lui Dawson, ce apare după mai mulți ani, ca o complicație tardivă virală la nivelul SNC, datorată unei imunodeficiențe ce permite persistența virusului (de tip Papova ori visna). În scleroza multiplă există o capacitate limitată de a genera unul din cele două seturi de limfocite citotoxice efectoare față de virusul rujeolic (limfocite T_k, ori celule purtătoare de receptori Fc cu activitate specifică anticelulă infectată viral) (1402). În ambele situații rezultă o persistență a virusului, cu posibilitatea realizării patologiei de tipul formei subacute Dawson (sau panencefalita subacută scleroasă — PESS). Răspunsul inițial slab al limfocitului față de virusul rujeolic, după o continuă stimulare cu antigene (persistența virusului în SNC) de-a lungul timpului poate să ducă gradat la creșterea răspunsului. Acest răspuns se măsoară prin testul MEM (338) și are loc atît față de virus cît și față de factorul encefalitogen.

Panencefalita subacută scleroasă (PESS) se prezintă adesea sub forma unei infecții cronice, îmbrăcînd aspectul reacției GvH cronică, cu nivele înalte de anticorpi. Se știe că rGvH cronică este un proces intim întrețesut cu autoimunitate (pag. 229) și că formează substratul patogenic al cirozei biliare primitive. În acest tip de patologie neuroautoimună se constată o creștere a imunoglobulinelor în creier, a complexelor imune la nivelul viscerelor, a factorilor blocatori ai reacțiilor citotoxice atît în ser cît și în lcr, a asocierii cu alți anticorpi specifici, totul evoluînd cu lincaj cu tipul HL-A W 29.

3) Forma lentă, ce apare după trei luni de la debut, prin unul din următoarele mecanisme:

■ Efect al interacțiunii imunocitelor cu celule ale SNC infectate viral (mecanism tip V) și deci modificate antigenic (neoantigene).

Scanned with OKEN Scanner

■ Interacțiune virală de tip II, constînd din depresia imunității mediate celular în urma încorporării informației virale rujeolice (de tip visna) în cromosomul limfocitului T, concomitent cu agresivitate asupra oligodendrocitului de către un alt germen (ipotetic viral). Deci forma lentă poate surveni tot în urma alterării limfocitare T cu inducere a depresiei asupra IMC și posibilitate de agresivitate a unui alt germen la nivelul SNC.

În mod obișnuit, limfocitele unui tînăr normal expus virusului rujeolic produce interferon, care suprimă răspunsul limfocitar T supresor față de stimulul con A. În schimb în scleroza multiplă, același virus rujeolic induce produse virogene represibile (tip visna) la nivelul limfocitului T. Ca urmare, nu se realizează producere de interferon și are loc răspuns față de con A în limfocite T_s (915).

■ Mecanism de anticorpi anti-virus rujeolic ce reacționează încrucișat cu factorul encefalitogen, cu care virusul rujeolos are determinanți antigenici comuni. Rujeola poate astfel să devină primum movens al elaborării de limfocite agresive îndreptate către FE. În cazul unei asocieri cu un virus lent (mecanism tip VII), acesta din urmă are rol patogenic adițional și în același timp inițiator de patologie astrocitară (scrapia) ori oligodendroglială (visna).

IX. Scrapia, agent filtrabil, răspunzător de un important capitol de patologie ovin, dar cu referințe dintre cele mai interesante cu patologia astrocitară umană. Pe modelul animal, scrapia dezvoltă maximum de violență la homozigoții Lewis. Studiile pe medii de țesuturi (MLR) și de histocompatibilitate serologică au stabilit că în condiția de boală există un determinism genetic Ir, iar în condiția de rezistență la boală efectul supresor este controlat de gene lincate locusului de histocompatibilitate. Sensibilitatea afectării substanței albe nervoase este corelată tipului HL-A. Scrapia se dezvoltă la oaia de Islanda, după inoculare de material de creier uman bolnav de scleroză multiplă. Mai precis, celula astrocitară dezvoltă, cînd este hipertrofiată, un factor ce sensibilizează limfocitele bolnavului de SM, sifilis terțiar ori gliom. Această sensibilizare este extrem de mare cînd astrocitele provin din creierul șoarecelui bolnav de scrapie. Deci:

1. Creier infectat cu scrapie ⟶ astrocite hipertrofiate ⟶ factor ce sensibilizează limfocitele bolnavului SM.
2. Material de creier uman cu SM ⟶ inoculare oaia de Islanda ⟶ scrapie.

În patogenia scrapiei sistemul limforeticular are un rol imens, la acest nivel avînd loc replicarea extraneurală a agentului viral respectiv (400).

X. Tipul virus Rous susa Schmidt-Rappin ce determină tumori cerebrale la cîine.

XI. Alt tip îl constituie locul afectat de virus la nivelul nevraxului:

a. Parvovirusul se localizează la nivelul celulelor ce se divid în stratul germinal extern al cerebelului.
b. Virusul Ross, la ependin.
c. Virusul Sendai, la plexurile coroide.
d. Papova, la nivelul oligodendrogliei.

Toate aceste modele virale demonstrează că se poate ajunge la procesul final al demielinizării prin mai multe căi:

Scanned with OKEN Scanner

1. Toleranţă imună de tip CML, caracterizată prin anticorpi antivirali, absenţa semnelor clinice, transmitere a bolii prin limfocite T, condiţionare a concordanţei de histocompatibilitate, purtător de imunocomplexe.

2. Tipul visna care asigură încorporarea informaţiei virale în genomul imunologic al gazdei căreia îi imprimă prin produse virogene represibile o deficienţă a IMC, urmată de efecte citopatice la nivelul oligodendrogliei. Tipul de evoluţie a bolii este lent.

3. Tipul panleucopeniei feline care este caracterizată prin transmisiune ereditară.

4. Tipul Papova-răpciugă, este reprezentat de virusuri lente, care acţionează de regulă la o gazdă supresată imunologic (fie prin vîrstă, medicaţie, imunodeficienţă genetică etc.), determinînd leziuni demielinizante.

5. Tipul herpes, caracterizat prin virus lent şi celulă electivă în focar, eozinofilul.

6. Tipul scrapia, agent filtrabil corelat patologiei astrocitare, ce leagă EAE ovin de scleroza multiplă.

7. Tipul rujeolic, pluripatogenic, întrunind atît modelul toleranţei disociate (imunodeficienţă+virus lent, tip I modificat); cu cel al interacţiunii limfocitare T_k cu celulă ţintă modificată viral; cu tipul II visna al depresării IMC prin încorporarea informaţiei virale în genomul imunocitului; cu modelul acut al EMAD; cu modelul lent Papova-răpciugă şi terminînd cu modelul de anticorpi antivirali ce reacţionează încrucişat cu factorul encefalitogen.

E. Conceptualizarea neuroautoimunităţii este posibilă graţie unor cercetări laborioase pe animale de experienţă, care s-au întins pe lunga perioadă a ultimei jumătăţi de veac, conducînd la realizarea encefalitei alergice experimentale şi nevritei alergice experimentale, model unic prin faptul că pentru întîia oară există informaţii detaliate ale bazei moleculare ce induc dezordinea autoimună.

I. **Encefalomielita alergică experimentală** (EAE) este o boală produsă pe animalul de experienţă prin tehnici exclusiv imunologice, prin injectare de ţesut nervos central omolog/heterolog, emulsionat în AFC. Prin purificarea antigenelor extrase din substanţa cerebrală umană ori bovină s-a stabilit că fracţiunea encefalitogenă este o proteină bazică (PB) catodică, asemănătoare histonelor, ce intră în structura fibrelor mielinice, cu greutate moleculară între 12 300—37 000.

Factorul mielinic cu acţiune inductoare a EAE este proteina bazică A_1, alcătuită din 170 de aminoacizi.

Proteina bazică (PB) la cobai este singura proteină purificată capabilă a induce EAE. Acţionează ca determinant encefalitogen, activînd limfocitul T_h să inducă limfocitele B secretoare de IgE.

S-au determinat secvenţele aminoacide, găsindu-se că o regiune de 9 aminoacizi (rezidiile 114—122 ale proteinei bazice, incluzînd molecula triptofan 115) este activă (1373) în producerea bolii la cobai (1374).

Nonapeptida encefalitogenă (Phe-Ser-Trp-Gly-Ala-Glu-Gly-Pin-Lys) este activă pentru cobai şi iepuri, iar aminoacizii 44—89 conţin regiunea encefalitogenă pentru iepuri.

Scanned with OKEN Scanner

Cele 34 de segmente terminale ale proteinei A_1 împreună cu regiunea ce conține triptofan determină la cobai răspuns mediat celular.

Regiunea numită „peptida triptofan" și folosită în imunizare, determină producerea de anticorpi citotoxici (detectați prin hemaglutinare cu hematii tanate). Acest factor encefalitogen (FE) are un mare potențial autoantigenic și pare a fi sechestrat în condiții obișnuite în mielină. El poate fi eliberat și deci devine reactivant în condițiile prezenței unor noxe.

Animalele care au dezvoltat EAE prin administrare de proteină A_1 se restabilesc atît clinic cît și histologic dacă li se administrează din nou proteina A_1. Ca urmare a primei inoculări, organismul elaborează un clon de limfocite secretor de anticorpi anti-creier. În urma celei de-a doua administrări de proteină A_1, aceasta este legată de anticorpii circulanți anticreier; ca urmare a acestei legături, acești anticorpi rezultați ai clonului de limfocite agresive, nu vor mai acționa asupra celulelor țintă ale creierului.

Anticorpii produși de alte antigene din creier, cu proprietate de a fixa complementul, nu sînt corelabili EAE, ci, din contră, au rol protector, inhibă prin mecanism feedback producerea anticorpilor citotoxici, ori blochează receptorii sensibili ai antigenelor self din SNC.

Încercările experimentale de autoimunizare, pentru obținerea EAE au constatat diferențe notabile de reactivitate de la specie la specie și de la sușe la sușe. Astfel există la sușa de șoarece Swiss două linii, una foarte susceptibilă și alta foarte rezistentă, cu determinism strict genetic (homozigoție față de factorii răspunzători pentru susceptibilitate ori rezistență). În cazul rezistenței la boală există 2 perechi de factori dominanți, echipotenți (236). Susceptibilitatea ține și de factori nutritivi, scăzînd cu 15% în lipsa biotinei, folaților și vitaminei B_{12}.

Capacitatea PB de a induce EAE poate fi abrogată prin:

■ Amestecul cu alfa-macroglobulină, transferină, ceruloplasmină, ser de la variate specii, proteină beta din măduvă bovină, amestec care blochează posibil determinantul encefalitogen. Efectul inhibitor al alfa-2-globulinei asupra imunogenității reprezintă controlul homeostatic asupra răspunsului imun, efect analog abrogării de către ser, a capacității antigenice spermatozoide de a induce OAE.

Alfa globulinele injectate la animale suprimă reacția alogrefei, producerea de anticorpi, inhibarea MIF, stimularea limfocitelor de către antigene specifice ori mitogene nespecifice.

■ Administrarea peptidei sintetice S_{42} ce conține 21 aminoacizi într-o secvență analoagă „peptidei triptofan".

■ Adjuvantul Freund incomplet (AFI) inoculat înaintea amestecului encefalitogen (PB+ACF) are rol de a stimula o populație de limfocite T supresoare, capabile a interzice limfocitele timice encefalitogene (1286). Astfel, AFC favorizează, iar AFI suprimă dezvoltarea bolii la cobai (1244).

■ Anticorpi serici 19 S ai animalului bolnav, fixatori de complement. Există un raport invers proporțional între acești anticorpi și dezvoltarea bolii.

■ Droguri imunosupresive:

— salicilații — sînt efectivi cînd sînt administrați în primele zile ale stimulării, iar

Scanned with OKEN Scanner

— ACTH — administrat înainte de stimulare.
Mercaptopurina, imuranul nu oferă protecție;
— ciclofosfamida și metotrexatul sînt eficace și suprimă EAE instalată;
— serul antilimfocitar — are valoare profilactică.

■ Avitaminoza C.

■ Timectomia în perioada neonatală.

■ Gestația (649).

■ Factorul cobra, care determină depleția C_3, reduce intensitatea manifestărilor clinice și mortalitatea în EAE (877).

■ S-a izolat o proteină din măduva șobolanului cu acțiune antiencefalitogenă.

■ Splina este necesară în procesul supresiei encefalomielitei alergice experimentale, prin prostaglandine. S-a demonstrat la șobolanul Lewis (1424) relația între prostaglandine, acizi grași esențiali și un factor splenic în suprimarea mecanismelor imunopatologice în EAE.

■ Oxigenul.

■ În vederea modulării EAE (supresie, inhibare, tratament etc.) s-a folosit la șobolanul Lewis proteina bazică de cobai, care s-a administrat intraventricular cu scop supresiv, înaintea debutului bolii, ori intravenos, ca terapie după declanșarea bolii (1164). Inhibarea EAE poate fi realizată și prin inoculare intratimică, cu factor encefalitogen ori prin administrare la cobai de L asparagină și heparină.

Alte substanțe ce pot induce EAE sînt:

■ Un determinant autoantigenic format din 45 aminoacizi, avînd oarecare analogii cu regiunea triptofan.

■ Adjuvantul Freund injectat singur poate duce la producerea de anticorpi anticreier, concluzionîndu-se că FE și micobacteriile au determinante antigenice comune.

■ Capacitatea PB de a induce EAE este augmentată prin iradiere (980) și deficiență în acizi grași polinesaturați.

■ EAE la hamsteri este potențată prin infecție virală anterioară, sugerînd că prezența virusului în SNC face organul mai vulnerabil atacului imunologic. Acest model probează relația între infecția virală persistentă în SNC și răspunsul autoimun față de celula țintă (811).

■ La cobai poate fi indusă EAE cu celule peritoneale (323).

■ EAE hiperacută a șobolanului s-a obținut cu sistem nervos integral și adjuvant bacilul pertussis.

■ Dubla relație visna ovină-scleroza multiplă, visna ovină-EAE a condus la realizarea EAE ovine cu ajutorul creierului integral și al adjuvantului. Reversibilitatea EAE ovine se obține prin ser antitimocit oaie. Limfocitele periferice ale animalului cu EAE răspund mai slab în MLC decît celulele normale. Evoluția EAE este lent regresivă, fără fluctuența caracteristică sclerozei multiple.

Anumite limfocite din creierul EAE sînt reactive față de antigene ale creierului.

EAE seamănă cu encefalomielita postvaccinală, mai puțin cu SM care are curs fluctuent și progresează spre demielinizare severă și plăci de scleroză.

Scanned with OKEN Scanner

O boală intermediară între EAE și SM este encefalopatia hemoragică recurentă acută necrotică, situație în care se constată hipersensibilitate mediată celular față de proteina bazică mielinică encefalitogenă.

II. O bază pentru clarificarea encefalitei induse viral a fost furnizată de modelul animal natural și experimental al **răpciugii canine („canine distemper")**. Boală determinată de paramixovirus, cu evoluție în doi timpi, inițiată printr-un episod febril necaracteristic, urmat după o perioadă de cîteva săptămîni de calm, de encefalită demielinizantă analoagă panencefalitei subacute scleroase și sclerozei multiple umane.

Există o mare similitudine a acestor situații din punct de vedere clinic imunohistopatologic și etiologic.

■ Procesul demielinizant afectează substanța albă a cerebelului, măduvei și creierului în zona periventriculară cu păstrarea integrității axonice și este asociat de infiltrate perivasculare limfoplasmocitare.

■ Boala este subordonată infecției cu paramixovirus, ce poate fi detectat sub formă de particule virale la nivelul leziunilor demielinizante.

■ Prezența în ser de titruri crescute de anticorpi antivirali („distemper" în boala canină și SM, rujeolă în SM umană).

■ Prezența particulelor virale de tip paramixovirus în celulele din culturile de țesut creier în SM.

■ Encefalita demielinizantă indusă de paramixovirusul răpciugii a putut fi reprodusă experimental la 5—6 săptămîni după inocularea materialului infectat atît în situația cîinelui cît și SM umană. În urma infecției mixovirale urmează răspuns antimielinic, cu alterarea celulelor gliale (687).

III. **Nevrita alergică experimentală** (NAE)

S-a folosit tehnica utilizării de extract de nerv periferic, obținîndu-se la șoarece, cobai, iepure, șobolan și maimuță, nevrita alergică experimentală, cu diferențe de simptoame legate de specie și distribuție lezională corelată gradului de permeabilitate în vasa nervorum.

Antigenele SNC pot induce atît EAE cît și NAE, în timp ce antigenele periferice produc exclusiv NAE.

NAE se asociază ca și EAE de anticorpi, față de antigenele neuronale. Prezența acestora în titru înalt la debut a fost considerată ca determinantă de unii autori (382, 825, 932), pentru inducția bolii, iar receptorul cu specificitate C_3b în nervii periferici ar avea rol în depunerea de complexe imune (933).

Animalele vindecate după EAE la o nouă inoculare sînt rezistente, în schimb cele vindecate de NAE la o nouă inoculare produc rapid reîmbolnăvire.

STUDIILE DE TRANSFER CU CELULE SENSIBILIZATE

Limfocitele sînt considerate mecanismul patologic major în producerea și transferul EAE—NAE.

EAE este rezultatul răspunsului imun celular mediat față de PB și poate fi transferată direct într-un recipient singenic cu adenocite ori

Scanned with OKEN Scanner

splenocite ale şobolanului Lewis, sensibilizat faţă de proteina mielinică bazică.

Splenocitele şobolanului donor sensibilizat cu PB mielină nu transferă EAE în recipient singenic normal, decît după o activare a acestor splenocite cu con A ori cu antigen specific (PB mielină) (1064).

EAE poate fi indusă în a 8—9-a zi de boală după instituirea unui sistem de parabioză, în care unul din animale primise amestecul encefalitogen.

Transferul bolii se mai poate realiza într-un recipient (şobolan) pretratat neonatal cu limfocite splenice normale, deci tolerant faţă de donor. Iradierea recipientului măreşte accesibilitatea autoimunităţii la şobolan şi cobai, potenţînd transferul celular de EAE (981).

S-a studiat IMC faţă de proteina bazică (PB) la şobolanii Lewis care fac EAE şi la cei care nu realizează boala experimentală. Primul lot prezintă atît teste cutanate cît şi MIF pozitive, la al doilea lot se observă că IMC este prezentă faţă de PB in vitro, însă in vivo, testările sînt deprimate. Mai mult, şobolanii toleranţi nu reacţionează la factorul encefalitogen (777).

În special şobolanii femele arată un grad crescut de susceptibilitate, dacă li s-a asigurat histocompatibilitate (suşe inbred) ori toleranţă imunologică. Limfocitele circulante ale animalelor bolnave sînt capabile a transfera boala dacă sînt inoculate în doze mari.

Inflamaţia SNC în EAE este o manifestare a IMC. Reacţiile de IMC faţă de antigenele ţesutului nervos pot determina boli imunologice, de tip autoimun, ca SM (78) şi coreea Huntington (78).

S-au realizat cu radioizotopi cuantificarea celulară a reacţiei de HI, la inocularea i.d. a PB, cît şi reacţiile inflamatorii mediate celular de la nivelul SNC în cursul EAE la şoarece.

Celulele participante la reacţia de HI faţă de PB au fost detectate în circulaţia periferică în ziua a 7-a după imunizarea iniţială, cu omogenat de măduvă de şoarece. S-a folosit ca adjuvant B. pertussis, în vederea alterării barierei hemato-rahidiene. Limfocitele T efectoare, pentru EAE, părăsesc organele limfoide periferice şi ajung în circulaţie cu 7 zile înaintea apariţiei lor în SNC. Ele dispar apoi din circulaţie spre a migra în SNC, organul ţintă. Apariţia limfocitelor T efectoare în SNC are loc în ziua a 8-a, iar paralizia începe în ziua a 11-a spre a deveni fulminantă în ziua a 12-a. Se subliniază că limfocitele medulare migrează în ţesutul nervos, ca răspuns faţă de limfokinele produse de limfocitele T efectoare prezente in situ.

Ca urmare a influenţei generate de EAE are loc şi proliferarea astrocitură, fapt evidenţiat prin creşterea încorporării ^{125}I la nivelul SNC. PB este una din cauzele proliferării astrocitare în bolile demielinizante (1169), prin factorul de creştere fibroblastic (PCF) care este fragment al PB (748).

Hipersensibilitatea întîrziată tegumentară poate fi demonstrată cu antigen purificat, cu puţin înaintea exploziei perturbaţiilor neurologice în EAE.

Măsurarea HI in vitro s-a realizat prin sistemul inhibării migraţiei macrofagelor (MMI) şi a migrării electroforetice a macrofagelor (MEM).

Scanned with OKEN Scanner

Migrarea macrofagelor, la cobaii ce prezintă HI, este inhibată de către țesutul nervos al șobolanului adult (cu bogată activitate encefalitogenă), confirmîndu-se și la animalele sensibilizate față de FE ori creier total cu FE uman. Această sensibilizare durează din ziua a 5-a pînă în ziua a 122-a, a EAE. Întrucît rinichiul și creierul au antigene comune, se observă o inhibare a migrării și în prezența extractului de rinichi. Aparenta sensibilitate a macrofagelor la antigen se datorează limfocitelor sensibilizate care stimulate de antigen produc anticorpi ori limfokine care sînt adsorbite ca anticorpi citofili de macrofage.

Limfocitele sensibile față de un antigen, eliberează în prezența lui limfokină, care determină asupra macrofagului normal o lentoare în circulație, în cîmpul electric; astfel în EAE testul MEM evoluează în paralel cu MMI.

F. Cadrul patologic al neuroautoimunității umane îl constituie un evantai larg de dezordini demielinizante, cu distribuție geografică, ce cuprinde: scleroza multiplă (SM), scleroza difuză cerebrală de tip demielinizant, boala Schilder, encefalomielita difuză acută și subacută necrozantă, boala Balo, neuromielita optică, encefalopatiile matacromatice, encefalomielite postinfecțioase, scleroza laterală amiotrofică, polinevrita infecțioasă acută demielinizantă, afecțiuni exprimate clinic diferențiat, dar care, toate, ascultă de un denominator comun: demielinizarea, factor frapant, caracteristic, sistemic. Mecanismul de producere unic, autoimun, este condiționat de factori genetici (tipizați la om și animal pe sistemul HL-A, ori pe rase cu determinism genetic) și de deficiențe ale sistemului imunologic (744) pe care se suprapun factori declanșanți exteriori, dintre care un loc de frunte îl ocupă mixovirusurile și virusurile lente.

Cauze ale demielinizării:

- Inabilitatea oligodendrogliei infectate de a sintetiza mielina.
- Interacțiunea anticorpilor sau limfocitelor cu antigenul mielinic eliberat de mediatorii inflamației. Deci virusul ajunge la efecte citopatice numai prin intermediul reacțiilor imune patologice.

Spectrul de boli demielinizante de la encefalopatiile postinfecțioase pînă la MS, este caracterizat prin cursul selfperpetuat al recăderilor.

I. **Encefalopatia acută hemoragică sau leuconevraxita acută și subacută necrotizantă hemoragică,** asemănătoare EAE hiperacută (377, 862), are debut brusc de tip infecțios malign, acompaniat adesea de tulburări cerebrale ori medulobulbare cu evoluție acută ori subacută și pronostic infaust. Imunohistopatologic se constată leziuni de tip Arthus, cu hiperemie, hemoragii, vasculită a micilor venule, infiltrații cu neutrofile și mononucleare, tromboze în lumen.

Infiltrațiile limfocitare și formele de demielinizare sînt prezente însă în grad redus. S-a descoperit un factor timic seric cu rol determinant în patogenia acestei boli (1384).

II. **Encefalomielita acută diseminată** (EMAD) asemănătoare EAE acută poate fi declanșată de:

- Vaccinare antirabică (1/1 000—1/4 000) la aproximativ 4—15 zile de la I-a injecție, cu incidență crescută la doze mari de vaccinare. Debutul este lent și o treime din cazuri îmbracă tabloul paraliziei ascendente Landry.
- Vaccinare antivariolică, la 10—13 zile.

Scanned with OKEN Scanner

■ Boli eruptive, la 1—3 zile de la debut (rujeolă etc.). Evoluția bolii este severă, cu letalitate 20% cînd etiologia este virală și 50% postvaccinală; vindecările pot fi complete ori urmate de recăderi.

Histologic, leziunile au de asemenea distribuție perivasculară, predominînd limfoplasmohistiocitele, cu apariția reacției hiperplazice microgliale în jurul focarelor infiltrative cît și a unui grad înalt de demielinizare. Demielinizarea este corelată infiltrațiilor limfoplasmocitare, histiocitare și elementelor astrocitare. EMAD are afinitate cu SM prin manșoanele perivasculare și demielinizare.

III. **Polinevrita demielinizantă** se calchiază pe nevrita alergică experimentală (449) (NAP), forma tipică febrilă constituind sindromul Guillain-Barré (GB), ce survine după infecții virale, cu evoluție subacută spre vindecare, recăderi, prin sindrom Landry. Analogia între NAE și polinevrita demielinizantă umană se bazează pe debutul acut, substratul histologic în rădăcinile nervului, ganglioni și nervi periferici; raport crescut albumino-citologic și efecte bune după corticoizi. S-a demonstrat autoimunitatea sindromului GB mai mult prin autoanticorpi decît prin IMC (930).

Anticorpii anti FE (factor encefalitogen) în sindromul GB sînt frecvent întîlniți (50%) față de lotul normal de control (2,8%).

Boala nu poate fi indusă prin injecția de ser de la animalul bolnav, deși în EAE leziunile pot fi produse prin inoculare intraventriculară de ser de la animalul cu EAE acută.

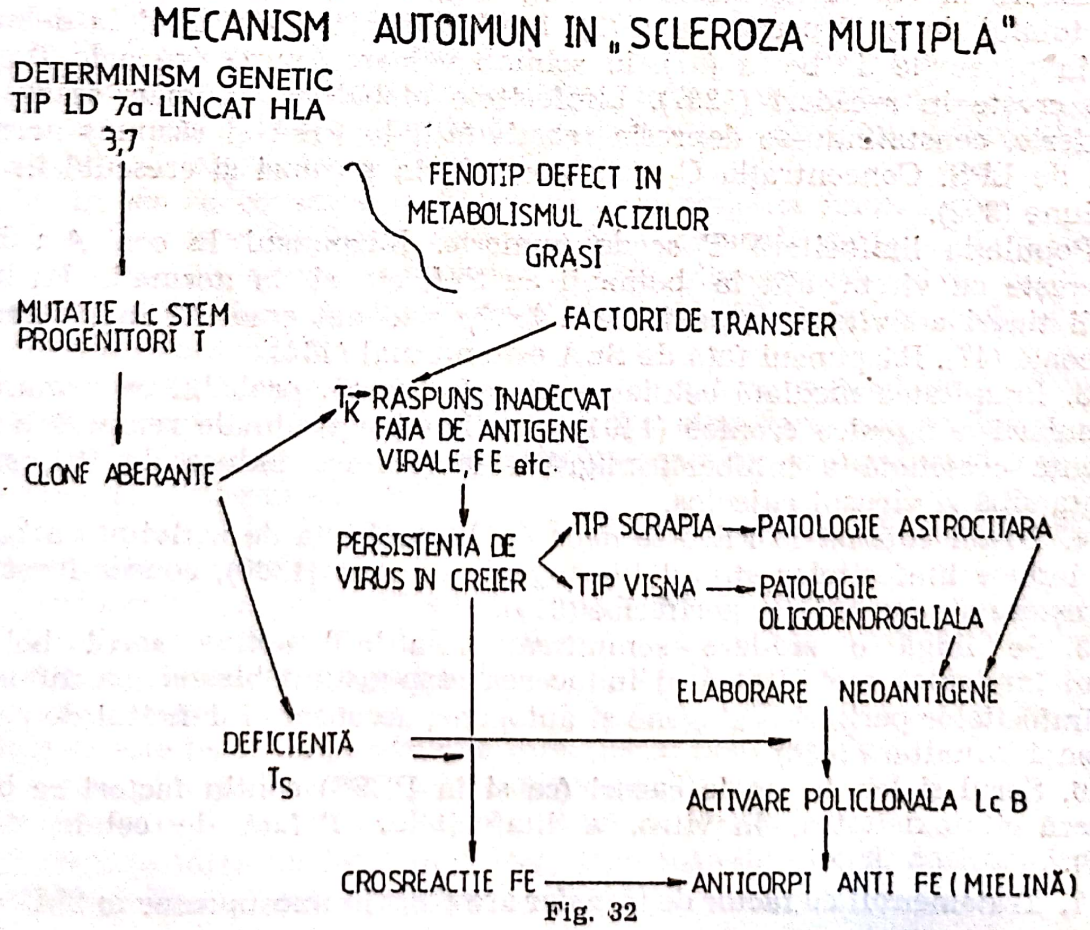


Fig. 32

Concentrația ridicată locală de anticorpi anti FE se explică prin geneza lor la nivelul manșoanelor limfoplasmocitare perivasculare.

IV. **Scleroza multiplă** (fig. 32).

Simptomatologia clinică: forma acută este asemănătoare EAE obținută la maimuță cu doze mici de mixtură encefalitogenă, inoculate la intervale lungi de timp. Forma cronică și subacută se instalează insidios, are mers progresiv, în puseuri succesive, cu tulburări piramidale, senzoriale, cu atigerea nervilor cranieni, evoluînd sistemic în funcție de extinderea plăcilor demielinizante. Plăcile SM sînt probabil specifice sistemului nervos uman.

EAE cronică la maimuța Rhesus poate fi considerată model animal pentru scleroza multiplă.

Tabloul imunologic în scleroza multiplă:

1. SM este corelată destul de frecvent cu tipurile HL-A 3, 7 și într-un lincaj strîns cu LD-7a.

În SM există o incidență crescută a tipului LD 7a (70% față de lotul de control 16%) și procent 100% al pacienților cu tip HL-A3 sau 7, ce fac parte din $LD7_a$.

Prevalența tipului $HL\text{-}A_3$ și $HL\text{-}A_7$ la pacienți cu poliomielită și SM a sugerat că ambele boli ar avea mecanism etiologic comun.

2. SM este caracterizată prin infiltrate limfoplasmocitare în ariile de demielinizare acută (76%), acumulare de IgG în jurul plăcilor demielinizate, complexe imune circulante (1256), răspunsuri aberante ale lc B la o varietate de antigene virale (926), creștere în timpul remisiunii și scădere în cursul agravării a lc T_G în afara valorii normale de 15% din totalul de lc T periferice (572). Dacă limfocitele Tγ scad la debutul ori în puseurile de boală (57), în schimb valoarea numerică a lc T globale crește în recăderi (1287). Limfocitele globale au număr scăzut în periferie, constatîndu-se depresia reactivității la PHA și răspuns normal față de LPS. Concentrația C_3 este normală în puseuri și crescută în remisiune (802).

Populația limfocitară T scade numeric. Răspunsul la con A a lc T descrește cu vîrsta atît la bolnavii cu SM, cît și la normali. La bolnavii tineri activitatea supresoare a lc Tγ este net crescută în puseurile de boală (47). Răspunsul față de SpA este normal (464).

3. Imunitatea mediată celular este defectuoasă, probabil ca urmare a stimulării antigenice cronice (1401). Studiile longitudinale remarcă o incidență crescîndă a inhibării migrării leucocitare induse de PB, substanța albă și virusul rujeolos.

4. Testul cutanat la FE este negativ. În perioada de activitate a bolii, PB induce limfocitelor stimul blastogenic crescut (1380), concomitent cu o creștere a neutrofilelor periferice (816).

5. Pe lîngă o scădere semnificativă a lc T active serul bolnavului împiedică mobilitatea și inducerea răspunsului blastrogen mitogen al limfocitelor periferice alogene și autogene, accentuînd deficitul de competență imunitară (636).

6. Serul și lcr, în unele cazuri (ca și în PESS) conțin factori ce blochează citotoxicitatea, in vitro, a limfocitelor T față de celule țintă (CT).

7. Tratamentul cu factor de transfer are efect imunosupresor în SM.

Scanned with OKEN Scanner

8. Limfocitele B sînt cantitativ normale în lcr și reduse în periferie (627). Studiul lc B, după activarea cu PWM (mitogen ce controlează anticorpogeneza IgM dependentă de lc T și mediată de complement) la bolnavii SM, HLA-DW2, arată răspunsul cel mai scăzut, confirmînd că în SM există deficiență imună lincată genetic (985).

9. Electroforeza PAGE (poliacritamidă-gel) arată la mai mult de 90% din bolnavi cu SM un model anormal de gamaglobulină oligoclonală (1274).

10. Răspunsul variat humoral autoimun în SM reflectă o heterogenitate (1107), existînd și specificații multiple ale anticorpilor anticreier față de diverse antigene ale creierului (structuri nelipidice, unele asociate mielinei, cerebrozide, colesterol combinat cu lipide), toate în genere de tip IgG. Serul SM prezintă mielotoxicitate față de creierul neonatal (mielină și celule gliale). În perioada puseurilor crește titrul anticorpilor anti-PB (1172).

11. S-au obținut în SM și în scleroza laterală amiotrofică, două seruri antiidiotipice față de lcr, de tip IgG, (337) și anticorpi față de FE.

12. Compartimentele imune, periferic și lcr, sînt conectate prin acțiunea de citotoxicitate mediată celular și a anticorpilor (cu solicitare de complexe imune) și prin cooperare macrofagică A hematogenă.

13. Exacerbările și remisiunile în SM ar depinde de variația nivelului de anticorpi și de reactivitatea limfocitară.

14. Serul și lcr conțin în SM și SLA anticorpi citotoxici.

15. SM se poate asocia cu anticorpi specifici.

16. Anumite porțiuni ale unor imunoglobuline sînt prezente în concentrații subnormale, ridicînd prin aceasta problema unei imunodeficiențe ori hipogamaglobulinemii.

17. Pacienții cu SM a căror limfocite nu se transformă blastic față de PB, în general se ameliorează. În schimb, în perioada de activitate a bolii, există hipersensibilitate față de fracțiunile de mielină (se utilizează tehnica inhibării migrării leucocitare) (1173).

18. În lcr se constată următoarele caracteristici imunologice:

Pleocitoză mononucleară cu concentrații crescute de IgG, M, A (1388). Sinteza crescută a imunoglobulinelor este oligoclonală (201), de tip Kl (crește raportul K/λ) (300) și are loc la nivelul SNC. IgG oligoclonală are efect mielinotoxic (747).

Titru înalt de anticorpi antirujeolă, corelat cu mersul bolii (206) sugerează fie infecție persistentă virală, fie stimulare nespecifică a unor clone la un organism cu susceptibilitate genetică ce furnizează o sinteză excesivă de anticorpi antivirali.

Lc T cresc și lc B scad ori sînt în limite normale, oferind distribuție comparabilă cu periferia.

Limfoproliferarea la mitogene (Con A, PHA, PWM) este redusă.

Activitatea lc T e scăzută, confirmînd că IMC la nivelul lcr este corelată unei sintetizări oligoclonale de IgG (747).

Titru crescut de anticorpi anti ARN-ADN atît în SM cît și în PESS (1147) ce este legat de persistența infecției în SNC (1147).

Anticorpi antivirali de tip IgG oligoclonali.

Fragmente de mielină și nivel crescut de serine.

Corelație între modelul imun lcr, aspectul oligoclonal, anticorpii antinucleici și virali sintetizați local.

Scanned with OKEN Scanner

19. Afinitatea gamaglobulinei serice și lichidiene a bolnavului față de astrocitul uman și față de mielină sugerează implicarea în procesul de boală a SM, a unui mecanism autoimun atît față de astrocit cît și de mielină, sugerînd rolul patogen al virusurilor lente de tip scrapie. Argumente în plus le constituie faptul că serul animalelor EAE ori al omului cu SM este glicotoxic și că limfocitele bolnavului aglutinează celulele gliale în cultură, urmată de degenerarea acestora. Mai mult, mici cantități de factor seric pot fi localizate pe limfocite, inducîndu-le agresivitatea față de celulele gliale (lymphocyte cytophilic antibody), printr-o reacție imună de tip VI.

20. Prezența de particule virale în țesuturile neneuronale.

21. Anticorpii virali se caracterizează prin titruri crescute față de rujeolă, parainfluența tip 3, influența C, varicelă-zoster, herpes, rubeolă (1117), răpciugă canină și prin sinteză locală la nivelul SNC. Sinteza de imunoglobulină în SNC este de tip oligoclonal (IgG și lanțuri λ, K), iar natura oligoclonală a anticorpilor antivirali este constantă atît la nivelul serului cît și a lcr.

22. Există o relație lineară între sinteza de IgG oligoclonală de anticorpi și cursul bolii. Aparația unui răspuns accentuat, general ori local de anticorpi antirujeolă înseamnă altă boală decît SM (926).

23. Infecția virală ar conduce la neoantigene, iar liza acestora are loc fie prin anticorpi + complement (complex imun), fie prin limfocite T_k ori NK.

24. Incluziile filamentoase intranucleare prezente la bolnavii cu SM s-au mai găsit și în neuropatia uremică, polimiozită, encefalita Bickerstoff, PESS, encefalita cu virus citomegalic.

25. Virusul parainfluența tip I (sușa 6—94) izolat din celulele creierului bolnavului de SM cultivate în culturi de țesut, inoculat intracerebral la șoarece determină infiltrație ependimară și degenerare a substanței albe cerebrale.

26. În testele de inhibiție a migrării leucocitare se constată un răspuns scăzut față de mixovirusuri.

27. În ser se constată titruri înalte ale imunoglobulinei anticorp anti virus rujeolos, fără a exista corelare cu diferitele faze ale bolii.

28. Prezența de factori serici de tip 7S ce blochează activitatea limfocitelor față de infecția rujeoloasă cronică, la nivelul CT.

29. Limfocitele periferice ale bolnavilor SM aderă la celulele epiteliale umane infectate cu rujeolă, gradul de aderență crescînd în exacerbările clinice (317, 318). În acest sistem in vitro (celule epiteliale infectate cu virus rujeolic) lc normal tratat cu PGE 1 dovedește aderență crescută, comportîndu-se ca lc din SM. Tratamentul pacienților cu SM cu aspirină inflențează aderența limfocitului la celule infectate cu virus, reducînd-o (4 g/zi/2 zile) (317).

30. La nivelul țesuturilor lezate s-au detectat gradiente de Ig antirujeolă, de la plăcile de scleroză, reflectînd sinteza de anticorpi perivascular, ce participă în mielinoclazie, ca anticorpi toxici.

31. Limfocitele din SM și alte boli neurologice reacționează încrucișat cu virusul rujeolic.

32. Degradabilitatea enzimatică a PB la marginea plăcilor de scleroză conduce la peptide imunogene. La același produs final se poate

Scanned with OKEN Scanner

ajunge în urma unei infecții virale periferice ce ar crossreacționa cu mielina.

33. Serul și limfocitele bolnavului lezează oligodendrocitul.

În serul animalului (iepure) cu EAE există un factor capabil a distruge mielina (fracțiunea gama, fixator de C'). Ori, acest factor mielotoxic e prezent și la bolnavi cu SM și la 60% din bolnavii cu scleroză laterală amiotrofică (377, 137, 378).

S-a constatat o netă activitate demielinizantă a fracțiunii IgG (în special IgG_3) în serul și lcr al celor bolnavi de SM.

34. Factorul seric mielotoxic cauzează alterări ale proprietăților bioelectrice ale culturilor mielinice cu mult înaintea modificărilor morfologice. În SM umană, există în ser un factor dependent de complement capabil a produce alterări bioelectrice măduvei izolate de broască (208). Accesul acestor factori serici în sistemul nervos (a cărui barieră hematoencefalică e deteriorată) în fazele inițiale ale EAE, este urmat de perturbații demielinizante.

35. Studiile de imunofluorescență directă confirmă fixarea serului de iepure bolnav EAE, pe mielina SNC iepure, a serului iepure antimăduvă pe măduva de om, a serului de iepure anti-FE bovin pe mielina umană, bovină și de cobai, demonstrînd nespecificitate de specie a anticorpilor.

36. Fixarea anticorpilor anti FE la periferia plăcilor de scleroză, conferă anticorpilor circulanți citotoxici rol major în geneza plăcii de demielinizare din SM.

37. 91% din bolnavii de scleroză multiplă prezintă pe de o parte defect în metabolismul acizilor grași nesaturați (testat cu acid linoleic), iar pe de altă parte inabilitatea elaborării unui răspuns imun adecvat față de antigenul rujeolos. Această inadecvare permite persistența antigenului viral în creier și este testată prin depresia sensibilității limfocitelor bolnavului față de FE, PPD, antigen rujeolos etc.

38. Diagnosticul sclerozei multiple este posibil și prin testul mobilității electroforetice a macrofagelor (MEM). Limfocite izolate din sînge sînt incubate cu antigenul dorit a le sensibiliza (în cazul nostru proteina bazică) ori virusul rujeolos (338). Aceste limfocite în prezența acelui antigen produc o limfokină care încetinește migrarea electroforetică a macrofagelor, limfokină asemănătoare MIF. Astfel inhibarea mobilității macrofagelor devine parametru al producerii acelei limfokine.

39. În SM s-au constatat atît canale similare capilarelor limfatice, cu conținut limfocitar, în spațiile perivasculare ale SNC, cît și formațiuni limfoide organizate în maniera regiunilor medulare ganglionare, ce ar asigura răspuns imun față de antigene.

Considerații finale

Considerăm că neuroimunitatea reprezintă un capitol de patologie neurologică structurat pe 2 modele animale: experimental și natural.

Scanned with OKEN Scanner

1. Experimentul EAE cu patogeneză autoimună recunoscută, realizează exclusiv prin tehnici imunologice la un număr de animale o scală variată de aspecte imunohistopatologice.

2. Natural, scrapia — visna — răpciuga canină, model apt de a determina demielinizare și modificări neoantigenice astrocitare, desfășurînd clinic o infecție lentă a sistemului nervos, cu leziuni histologice fie degenerative vacuolare (scrapia), fie demielinizante (visna). Organele de scrapia induc blastogeneză limfocitelor pacienților cu boli astrocitare (scleroza multiplă, Kuru, lues nervos, sindrom Iacob Creutzfeld) iar creierul bolnavului de scleroză multiplă injectat oii de Islanda îi declanșează după mai multă vreme scrapia.

Analogia acestor patomorfologii oferite de modelul animal EAE — scrapia-răpciuga pe de o parte, cu dezordinile demielinizante din patologia neurologică umană pe de altă parte, ar permite încadrarea celor din urmă în cadrul poliautoagresiunii neurologice și a recunoașterii interferenței (pentru situații ca scleroza multiplă) cu patologia astrocitară și oligodendroglică din cadrul infecțiilor cu virusuri lente.

Pentru înțelegerea mecanismelor autoimune în patologia demielinizantă umană vom pleca de la următoarele constatări (885):

EAE reprezintă un model experimental autoimun tipic, realizat prin metode imunologice extrem de precise.

EAE este singura boală autoimună în care există informații detaliate asupra bazei moleculare ce induce dezordinea.

Desfășurarea EAE este condiționată de mai multe feluri de factori:

a) Tehnica imunologică folosită, calea de inoculare, doza de material encefalitogen.

b) Tipul de animal, ca specie și ca sușă în cadrul unei specii, cu gradul respectiv de susceptibilitate/rezistență la boala autoimună experimentală, oferit de determinismul genetic, existînd gene lincate de complexul major H_2 ce influențează susceptibilitate la EAE (496).

Analiza genetică a stabilit susceptibilitatea la EAE a unor sușe: șobolanul Lewis, hibridul Lewis$\times$F.F_1. Susceptibilitatea este reglată de o genă lincată complexului H_2, iar rezistența, unei gene nelincate acestui sistem (744).

Acești factori ne fac să înțelegem deosebirile fundamentale dintre aspectele histopatologice și clinice oferite de experiment, care se potrivesc prin analogie cu grupurile diferențiate ale cadrului demielinizant din patologia umană.

Așadar:

Obiectivul EAE, a scrapiei-visnei ovine și răpciugii canine este elucidarea patogenezei bolilor demielinizante, a acestui eventai larg de manifestări clinice patologice inițiate printr-un mecanism unic patogenic autoimun cu pluralitate etiologică.

Mielina este o structură complexă, intim corelată oligodendrogliei, patologia acesteia fiind astfel legată de demielinizare, așa cum o demonstrează atît modelul visna, cît și scleroza multiplă.

Demielinizarea este o trăsătură fundamentală și sistemică, constînd din distrugerea tecilor mielinice cu păstrarea facultativă a celorlalte constituente celulare, avînd loc în focare mici multiple ori în focare mari și puține, ce se dezvoltă dintr-un mic număr de centri.

Scanned with OKEN Scanner

Modelele de demielinizare sînt descrise în multe boli autoimune ale sistemului nervos central sau periferic.

Distrugerea mielinei poate avea loc fie prin celulele ce o suportă, fie direct la nivelul lamelor de mielină. În ultimul caz, desfacerea tecilor dezintegrate de pe axoni este realizată de macrofage și microglii (pag. 246). Citoliza virală este acompaniată de obicei de reacții imune, ca în PEES.

Demielinizarea autoimună e caracterizată prin dezintegrarea tecilor de mielină, prin infiltratele limfoplasmocitare perivenulare, lamela de mielină constituind ținta în această reacție imună.

Modificările demielinizante în sindromul Guillain Barré sînt de tip autoimun, iar cele din răpciugă atît autoimune cît și virale, ultima entitate avînd netă similitudine cu SM (713).

Enorma variație în apariția clinică și patologică a EAE ține de specie, sușă, doză, loc de inoculare încît demonstrarea unei encefalomielite cu spectru larg morfoclinic indusă experimental prin metode exclusiv imune, la o largă varietate de animale (inclusiv omul) oferă în bolile demielinizante suport mecanismului autoimun. Pe de altă parte și fiecare din bolile demielinizante conține caractere comune altor 2—3 grupe, existînd forme de trecere ce fac legătura între bolile demielinizante mai reduse (encefalita ac. hemoragică), moderate (encefalita ac. diseminată, panencefalita cr. sclerozantă) și predominentă (SM) cu posibilitate de transformare a uneia în alta.

Imunohistopatologia EAE oferă la nivelul SNC hiperemie intensă, infiltrate limfoplasmohistiocitare perivasculare la niavelul leptomeningelui, plexurilor coroide și membranei limitans gliale. Din spațiile Virchow Robin, celulele infiltrative (limfoplasmocitare) pătrund perivenos în structura albă, se insinuează pe teacă de-a lungul liniei mesaxonului extern, răsucindu-se pe spirala mielinică pe care o comprimă și distrug, dealtfel și pe axoni. Activarea celulelor microgliale este unul din factorii prezenți, de foarte mare importanță: există forme de trecere între celulele microgliale și histiocitare. Patologia astrocitară are loc spre degenerescența vacuolară neuronală (model scrapia), iar cea oligodendroglială spre demielinizare (visna).

EAE este mediată de limfocitul T (1218). Lichidul cefalorahidian prezintă pleocitoză de tipul HI, cele mai multe limfocite fiind T și nule, limfocitele B întîlnindu-se excepțional (1386).

Demielinizarea are loc în grade diferite după specia de animal care face EAE, în ordine descrescîndă om > maimuță Rhessus > iepure > șobolan ⩾ cobai.

Corelația între trăsăturile clinice și histologice diferă după specie, fiind slabă la cobai, excelentă la maimuță.

Fiecare specie face o EAE cu caractere proprii ei, care se structurează uneia ori mai multora din grupele de boli demielinizante umane.

Astfel, șoarecele demonstrează predispoziția genetică la boală și își mărește susceptibilitatea prin injecția prealabilă cu pertussis;

— cobaiul arată leziuni minime demielinizante, atingerea primară avînd loc la nivelul axonilor;

Scanned with OKEN Scanner

— șobolanul (Lewis) face EMDA după inoculare de creier uman ori omolog, într-o formă supraacută asemănătoare encefalomenitei acute diseminate ori hemoragice;

— cîinele și pisica prezintă forme de boală cronică cu leziuni degenerative;

— maimuța prezintă leziuni severe, de tip hemoragic prin mecanism III Arthus, ca în meningoencefalita hemoragică. La nivelul cerebelului și pontin, se constată manșoane limfoplasmocitare, demielinizare și distrugere axonică de tipul encefalomielitei acute diseminate;

— omul, după inoculare de creier străin, poate face SM acută (ca în EMDA postvaccinală antirabică). În formele ce se vindecă, apar plăci asemănătoare SM diseminate, în întregul SNC și SNP.

Natura autoimună a EAE poate fi acceptată din momentul realizării transferului cu limfocite sensibilizate.

EAE cronică la cobai și maimuță oferă un tablou clinic cu remisiuni și exacerbări. Injecția cu proteină bazică — mielină previne cronicizarea EAE, fapt ce ar putea fi luat în considerație în ceea ce privește implicațiile terapeutice corespunzătoare în SM.

Studii epidemiologice, histoclinice, genetice, imunologice sugerează că un agent infecțios și/sau răspunsuri imunologice aberante de tip autoimun pot fi factorii declanșanți ai sclerozei multiple (SM) (572). De asemenea, EAE realizată la șobolanul Lewis constituie un model valid pentru SM. În forma cronică a EAE s-a dovedit că doar celulele marcate cu ^{3}H Timidină migrează în flux puternic spre țesutul țintă, și nu cele marcate cu ^{3}H Uridină (1227).

SM sau scleroza în plăci reprezintă un tip de reacție restrîns la specia omului, cu substrat histologic plăci demielinizante (ce apar și în experimentul uman), cu etiologie multifactorială (sistem imunologic defectiv, cu deteriorare a sectorului T, patologie a limfocitelor stem ori a progenitorilor T, de tip mutațional, distrugere oligodendroglială probabil prin mecanism autoimun, neoantigene nervoase prin mixovirusuri, factori fizico-chimici), cu mecanism autoimun de selfperpetuare.

În etiopatogenia sclerozei multiple rolul important se pare că-l joacă o infesctie virală persistentă, în care s-ar produce limfocite iritabile, suprareactive. Infecția „lentă" ar avea efect de adjuvant, ducînd la sensibilizarea limfocitelor față de FE și la reactivitatea încrucișată a virusurilor rujeolos, urlian și herpetic față de antigene ale SNC.

În scleroza multiplă virusul lent ar fi primum movens, boala avînd însă multe trăsături de tip autoimun.

Terenul pe care se va dezvolta SM nu se traduce numai prin inabilitatea elaborării unui răspuns celular imunologic adecvat față de antigenul rujeolos, cu consecință persistentă a agentului în creier, ci și printr-un defect în metabolismul acizilor grași nesaturați.

Există posibilitatea testării acestei situații. Astfel, testul cu acid linoleic este pozitiv la 91% din cazurile de SM, cu depresie a sensibilității limfocitelor bolnavului în reacția față de antigene ca FE, PPD, tiroidă. Se delimitează astfel limfocitele SM de cele normale ori ale bolnavilor cu alte afecțiuni neurologice. Testul cu acid linoleic și-ar găsi utilizarea și în decelarea terenului susceptibil de îmbolnăvire la copii, a stabilirii

Scanned with OKEN Scanner

relației SM cu nevrita retrobulbară, boala Devic și alte situații în care există o slăbire a răspunsului față de antigenul rujeolos.

Ca în multe afecțiuni autoimune și în SM ne-am găsi la o boală în doi timpi, într-o primă etapă fiind vorba de un virus care ar îmbolnăvi o populație. Numai cei ce posedă un teren predispus, deficitar imunologic, tradus prin pozitivarea testului acidului linoleic, vor reține antigenul viral la nivelul creierului, boala dezvoltîndu-se ulterior prin reacțiile încrucișate față de antigenele self, înrudite cu virusul, respectiv ale creierului.

E posibil ca să fie nevoie și de un alt element etiologic care, pe de o parte să joace rolul de adjuvant (virus lent), iar pe de altă parte să implice în mecanismul patogenic al bolii, oligodendroglia și/sau astrocitul.

Virusurile lente se pretează la acest joc modificînd antigenicitatea acestor celule și conducînd posibil la autoimunitate prin neoantigenicitate. Virusurile de tip visna acționează asupra oligodendrogliei, celulă cu rol trofic în mielinizare, distrugerea ei ducînd la demielinizare, cum dealtfel se remarcă în examenele histologice din SM. Virusurile de tip scrapia au afinitate pentru astrocit, celulă care hrănește neuronul și face legătura acestuia cu vasul. Patologia astrocitară prezentă în multe boli neurologice (Kuru, neurolues, S. Iacob-Creutzfeld) interferează cu scleroza multiplă și probabil precede demielinizarea, fapt intuit cu mai bine de un secol în urmă de Charcot.

Legătura cu scrapia oilor de Islanda este bine cunoscută; testul cu acid linoleic separă însă scrapia, cu tip SM, de cel care ține de alte boli neurologice astrocitare.

Determinismul genetic în SM, documentat prin incidența crescută a bolii la indivizi cu tip HLA 3, 7; W 18, a fost confirmat de faptul că bolnavii de SM cu titru crescut de anticorpi față de rujeolă fac parte în quasitotalitate din tipurile HLA menționate. Tehnica migrării leucocitare față de virusul rujeolic și de antigenele de creier arată o reducere a răspunsului la cei bolnavi. Astfel în SM există un răspuns celular suprimat față de antigenul rujeolic și mai puțin față de alte paramixovirusuri, răspuns ce poate fi restabilit prin utilizarea factorului de transfer. Absența factorului de transfer la bolnavul de SM ar permite stabilirea virusului la creier.

În concluzie, inabilitatea limfocitelor SM de a recunoaște antigenele virale, asociată absenței factorului de transfer, tradusă fenotipic și prin dereglări ale metabolismului acizilor grași nesaturați cu test pozitiv al acidului linoleic și reducere a răspunsului în testul de migrare leucocitar, reflectă o imunodeficiență celular mediată selectivă.

Deși mecanismul de producere a bolii este unic autoimun etiologia este de tip multifactorial.

Mecanisme autoimune au fost descrise în patogeneza unor forme de patologie nervoasă ale stadiilor tardive ale ontogenezei și ale aterosclerozei, de tipul bolii Parkinson cît și în situații cu deteriorare a imunității celular mediate ca în demența parkinsoniană și scleroza laterală amiotrofică, boli ce se însoțesc de creșterea tipului HLA-BW 35 (557). În scleroza

Scanned with OKEN Scanner

laterală amiotrofică s-a constatat că imunocomplexele ar juca rol principal, cu depunere în rinichi și jejun (85).

Cercetări imunologice în schizofrenie au constatat o blocare a receptorilor lc T, în special a celor ce leagă PHA și serul antitimocitar (371). Este, totuși posibil ca unele subpopulații lc T să lipsească (lc T sensibile la serul antitimocit, ori lc T ce sînt activate de PHA) (371).

Anumite tipuri de b. Parkinson și schizofrenie ar fi consecința unei blocade autoimune a receptorilor dopamină + striatali ori limbici, completînd prin aceste afecțiuni clasa afecțiunilor autoimune a receptorilor (4).

Scanned with OKEN Scanner

VII. CONSTELAȚIA ȚESUT CONJUNCTIV-MUȘCHI

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMATIZAT (LES)

Este o boală autoimună, prevalentă la femei tinere, cu manifestări clinice multifocale, interesînd în special pielea, articulaţiile, rinichii, cu evoluţie severă în puseuri succesive şi extensive, caracterizată imunohistopatologic prin depozite de complexe imune nADN anti nADN la nivelul microvasculaturii organelor afectate, modificări fibrinoide vasculoconjunctive şi hipocomplementemie (tabel 22).

Diagnosticul bolii este precizat de cele mai multe ori prin studiul vertical al cazului, incluzînd aspectul familial precum şi momentele de activitate ale acestei afecţiuni, caracterizate printr-o mare fluctuenţă. Diferenţa de sex în LES este mediată de hormonii sexuali (601), tratamentul îndelungat androgen mărind supravieţuirea în lupusul murin (1098).

Boala poate prinde orice organ. Cele mai precoce manifestări şi totodată cele mai frecvente sînt musculoarticulare (95%), fiind în genere necaracteristice. În unele cazuri miopatia este asemănătoare polimiozitei acute.

Manifestările cutanate urmează ca frecvenţă (81%) caracterizate prin rashul „în fluture" la nivelul feţei, leziuni maculopapuloase, urticariene, peteşii, fotosensibilitate la ultraviolete. Alopecia, prezentă în 65% din cazuri, reprezintă un barometru al activităţii bolii, după cum vitiligo era indicatorul evolutivităţii în constelaţia poliautoagresivă tiroidă-stomac. Leziunile cronice asemănătoare urticariei pot de asemenea exista în LES (944).

Adenopatiile (50—70%) însoţesc de obicei febra, iar anomaliile hematologice sînt caracterizate prin anemie normocitară, leucopenie cu limfopenie.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 22

Lupusul eritematos sistematizat	
Clinic	minimum patru din criteriile majore ARA — artrită fără deformări (90%) — leziuni cutanate: alopecie (40%); leziuni discoidale (15%); fotosensibilitate (35%); erupţie în fluture (50%); ulceraţia mucoaselor (15%). — nefropatia glomerulară (proteinurie 3,5 gr/24 h; cilindrurie 45%) — psihoză şi/sau convulsii (20%) — pleurită şi/sau pericardită (60%) — sindrom Raynaud (20%).
Imunohistopatologie	— depozite de imunoglobuline la nivelul joncţiunii dermoepidermice (pielea clinic normală (50—75%), leziuni eritematoase şi discoidale (100%). — depozite de complexe imune: mesangiale în tipul mesangial în pereţii capilari, în tipul proliferativ în focar (75%). — depozite masive subendoteliale şi necroză fibrinoidă în tipul proliferativ difuz. — depozite granulare subepiteliale cu dezintegrare a membranei bazale în tipul membranos. — depozite granulare în plexul coroid, formate din imunoglobuline şi complement.
Prevalenţa de sex	F/B=9/1
Vîrstă	<30 ani
Fenomen LE	pozitiv (80%)
Factor reumatoid	pozitiv (20%)
Serologie pozitivă fals pentru lues	15%
Factori antivirali	↑
Căderea complementului seric	↓ (80%)
Crioproteinemie, macroglobulinemie	↑
Complexe imune circulante	↑
Autoanticorpi faţă de:	constituenţi nucleari (92%) ↑ (n ADN-ssADN), dezoxinucleoproteine (50%) ↑, antigen Sm (75%) ↑, mitocondrii ↑, microsomi ↑, alte organe (tiroida etc.) ↑, antilimfocitari (90%) ↑, factori ai coagulării ↑, antipoliadenozindfosfatriboză, antigene de suprafaţă eritro-leucotrombocitare ↑
Creşterea proteinei C reactive	↑
Hematologic	pancitopenie, măduvă autoagresivă.
Model animal	natural — şoarecele NZB, B/W 1. experimental — iepurele.

Incidența nefropatiei glomerulare lupice are loc în 54% din cazuri, fiind de tip nefrotic. Reprezintă prototipul bolii prin depozit de complexe imune, ADN — anticorp anti ADN, exprimînd mai mult decît alte nefropatii caracterele imunohistopatologice ale unei nefropatii prin complexe imune, în care antigenul este cunoscut. Componenta antigenică este endogenă, fiind reprezentată prin 3 antigene: nADN, sADN, ARN.

În LES, atît antigenele cît și autoanticorpii corespunzători sînt detectați în ser cît și în eluatul renal. Antigenicitatea sADN e cea mai puternică.

Pe modelul animal șoarecele dd, după o inoculare de antigen LPS, apare după cîteva ore antigenul sADN. După dispariția acestuia se detectează în sînge anticorpul IgM anti sADN și în rinichi depozite de IgM și antigen sADN.

Antigenul sADN este reținut în glomerul chiar înaintea apariției anticorpului, ceea ce demonstrează că complexul imun nu se produce în sînge, existînd o precesiune a depozitării antigenului sADN pe membrană bazală, urmată în timp, de a anticorpului, care formează astfel la acest nivel complexul imun.

Depozitarea complexului imun și complementului este de tip granular și localizată pe versantul subepitelial, subendotelial al MBG, cît și în mesangiu.

În nefropatia lupică, fuziunea imunoglobulinei de pe MB cu cea din mesangiu formează bulgări („lump"), încît aspectul nu este nici difuz și nici continuu, ca în alte nefropatii. Imunoglobulinele în ordinea frecvenței sînt M>G>A.

Nefropatia glomerulară lupică oferă modelul unei boli de depozit imun, în care rolul patogenic al factorilor antinucleari este hotărîtor, deosebindu-se de toate tipurile de glomerulopatii, pe de o parte prin existența leziunilor „wire-loop", iar pe de altă parte prin tipul histologic subacut cu evoluție clinică, însă de tip cronic.

Glomerulul renal al iepurelui, supus unei produceri experimentale de anticorpi antinucleari, demonstrează un tablou similar cu al bolnavului cu LES, ori cu al șoarecelui B/W.Fl, foarte diferite de nefropatia membranoasă a omului ori de nefrita Masugi. Factorii antinucleari (anticorpi anti ADN, antiproteină nucleară, anti ARN), sînt cei care induc leziunile renale. fiind detectați în mari cantități în glomerulii renali cu nefrită lupică. Alături de ei, sînt prezente antigene nucleare (ADN nativ etc), încît se poate conchide că tabloul nefropatiei glomerulare lupice este expresia perturbațiilor profunde ale MB glomerulare, determinate de depozitarea complexelor imune ADN anti ADN.

În concluzie, particularitățile imunohistiopatologice ale NG lupice, oferite de tehnica imunofluorescentă, sînt:

- Model de bulgări risipiți de IgG-C de-a lungul MBG, fuzionînd cu depozite similare mesangiale.
- Depozitare de imunocomplexe sub formă de mărgele la nivelul MB. La locul formării mărgelelor pot apărea și formațiuni „wire-loop" cît și depozite de fibrinogen.
- Tabloul difuz, omogen, cu depozite dense și largi de IgG, în MB ce formează „wire-loop".
- Prezența de complexe imune nADN-anti n ADN.

Scanned with OKEN Scanner

■ Îngroşarea MB din cauza depozitelor de IgG, cu extindere spre mesangiu.

■ Prezenţa facultativă de fibrinogen şi crioglobuline. Fibrinogenul poate fi prezent de-a lungul peretelui arterial, care e invadat de necroză fibrinoidă.

Perturbarea MB în nefropatia glomerulară lupică este generată de depozitarea complexului nADN şi anti ADN, localizarea antigenului precedînd adesea anticorpul.

Ar exista două tipuri de imunoglobuline cu rol în declanşarea bolii: anticorpul anti ADN ori cel antiglomerular, ambele ducînd la îngroşarea MB.

Complexul imun este format de obicei extravascular prin localizarea antigenului pe MB, cu formarea ulterioară de complexe imune prin anticorp specific faţă de antigenul depozitat.

Prostaglandinele E previn nefrita lupică murină, prelungind supravieţuirea (1455).

S-a măsurat activitatea nefritei lupice prin detectarea complexelor imune şi a FR IgM (FRM).

S-a constatat o strînsă legătură între nivelul complexelor imune ADN-anti ADN şi numărul de organe şi sisteme prinse (în special nefropatia lupică), invers proporţională cu complementemia (C4) (156).

S-a detectat prezenţa unui factor de permeabilitate (FP) în LES, cu antigenicitate comună (IgG_{Fc}—IgG_{Fp}), cu rol în determinismul nefritei prin complexe imune (918).

Tulburările neuropsihice apar în 60% din cazuri, sînt de obicei de tip psihotic, cu substrat histologic, vasculita cerebrală şi cu particularitate serică, scăderea fracţiunei C_4. Căderea nivelului C_4 şi depunerea de imunoglobuline în vasele plexului coroid sugerează mecanism de complexe imune.

S-a demonstrat o activitate anti-neuronală a serului bolnavilor cu LES, în special îndreptată faţă de neuronii corticali (mai puţin faţă de cei cerebeloşi ori ai nucleului caudat), exprimată sub forma unui anticorp imunoglobulină IgG, cu activitate anti eritro-limfocitară. Există o strînsă corelaţie între titrul seric al acestui anticorp şi episoadele psihotice din cursul bolii (576). Un marker al activităţii tulburărilor neurologice în LES este titrul crescut de cGMP în lcr.

Leziunile cardiovasculare: manifestate sub formă de miocardită, pericardită (20%), endocardită (8%), precum şi vasculită generalizată răspunzătoare în parte de polimorfismul şi complexitatea simptomatologiei. Îngroşarea peretelui arterial splenic în linii concentrice dă aspectul foilor de ceapă.

Afectarea pulmonară în 34% se traduce prin pleurezii recurente şi infiltrate pulmonare necaracteristice (pag. 343).

Anomaliile imunologice în LES sînt multiple. Studiile genetice găsesc totdeauna prezentă, o netă agregare familială, atît în ceea ce priveşte boala cît şi alte condiţii autoimune clinice ori serologice, ceea ce sugerează existenţa unui fundal imunologic special, definit de unii autori ca diateză lupică.

S-a stabilit că perturbaţia nucleară difuză indusă prin anticorpi anti nADN este cauza perturbaţiilor tisulare în LES, acest element fiind crucial

Scanned with OKEN Scanner

în mecanismul patogenetic al bolii. Pentru aprofundarea cunoașterii mecanismului ce operează în boală, e necesar a ști asupra cărei componente antigenice acționează anticorpul antinuclear, dacă acest component antigenic are antigenicitate în vivo și ce condiții îndeplinește componentul nuclear pentru a avea antigenicitate.

Componentele antigenice ale nucleului sînt extrem de complexe, existînd multe entități antigenice la acest nivel, care depind în largă măsură de modificările calitative ale substanțelor nucleare în ciclul metabolic nuclear. Corolarul acestui fapt este că fluctuația activității antigenice se răsfrînge la nivel de organism bolnav prin fluctuația tabloului morbid.

ADN nativ (nADN) joacă rol central în mecanismul metabolic al nucleului, antigenicitatea nucleară fiind guvernată de distribuția nADN în nucleu.

ADN nativ și nucleoproteina ADN sînt substanțe slab antigenice fapt dovedit prin infructuoasele încercări experimentale de imunizare pe animale, în vederea obținerii factorului Haserick ori a anticorpilor anti ADN cu dublă bandă (dsADN=ssADN).

Răspunsul față de ssADN este controlat de hormonii sexuali și nu de o genă cu răspuns imun lincată cromosomului X. La șoarecele NZB/NZW.Fl abilitatea de a răspunde cu anticorpi anti ssADN este sub determinismul unei gene dominante autosomale și este reglată prin hormoni sexuali (1052).

Condiția de antigenicitate a substanței nucleare s-ar părea că este asigurată de componenta nucleosidică și mai precis, dacă conjugatul proteină bază are grupul zahăr deschis în poziția 5′OH. Și chiar dacă substanța nucleară îndeplinește condițiile de antigenicitate trebuie, în plus, realizat din partea organismului un mecanism anormal de producere de anticorpi, adică de limfocite speciale (ce și-au pierdut toleranța imunologică) ce recunosc componenta nucleară ca antigen.

Studiile genetice umane, de agregare familială autoimună, coroborate cu observațiile pe modelul animal natural (șoarecele NZB/NZW.Fl), au considerat ca denominator comun al bolii prezența anomaliilor imunologice humorale (hipergamaglobulinemia cu factori antinucleari și reumatoizi) intricate apartenenței la anumite tipuri HLA (A_8, W_{15} etc.).

În lupusul eritematos sistematizat homeostazia imunologică este profund tulburată.

Anomalia de bază constă în deficit al sectorului limfocitar T, privind modularea și controlul răspunsului în anticorpi, în reducerea reactivității imune de tip IV, cu depleție selectivă a limfocitelor T, și pierdere precoce a activității serice de tip timozină. La șoarecele NZB/NZW.Fl acest defect se dezvoltă cu înaintarea în vîrstă. Astfel, inocularea de splenocite ale șoarecelui NZB/NZW.Fl vîrstnic celui tînăr îi accelerează evoluția bolii, în timp ce injecția de splenocite ale aceleiași sușe, însă tinere, celui vîrstnic îi prelungește viața.

Astfel, anomaliile grave imunologice din LES se exagerează cu înaintarea în vîrstă. Ele se traduc prin limfocitopenie T absolută, scăderea numerică a limfocitelor T_s, defect marcat al activării limfocitare T supresoare prin con A, răspuns foarte slab al celulelor formatoare de plăci sub stimul PWM, suprimarea sintezei ADN în limfocitele medulare ca efect

Scanned with OKEN Scanner

al limfocitotoxinei T, elaborare de autoanticorpi multipli şi de anticorpi faţă de antigene timoindependente (ca polizaharidul S III, PVP, antigene nucleare) (310), formare de complexe imune, inhibiţia puternică a AIR (α globulina imunoreglatoare) atît asupra limfocitelor B IgG cît şi IgM (în timp ce în poliartrita reumatoidă această inhibiţie este exercitată exclusiv asupra limfocitelor B IgM).

A. ANOMALIILE IMUNITĂŢII HUMORALE

I. Exagerarea răspunsului faţă de antigenele timoindependente, confirmate şi de observaţiile făcute pe şoarecele NZB (310).

II. Dereglările imune de tip NESPECIFIC DE ORGAN, sînt o caracteristică de bază a LES şi se exprimă prin:

1. ANTICORPI FAŢĂ DE COMPONENTE INTRACELULARE NESPECIFICE DE ORGAN

- Anticorpi anticitoplasmatici (mitocondrii, microsomi).
- Anticorpi antinucleari (FAN): fenomen LE pozitiv (80%), faţă de constituenţi nucleari (92%), nucleoproteine (50%), Ag SM (75%), EM, ENA.

Fenomenul LE prezent în sîngele periferic, ori medular, se datorează existenţei factorului seric LE (Haserick). Factorul seric Haserick este un anticorp IgG faţă de nucleoproteina ADN nativă. Reacţia LE are loc în două situaţii:

— Factorul seric reacţionează cu nucleul leucocitelor. Pentru iniţierea aceste reacţii e nevoie ca celula să fie moartă (fenomenul LE este un eveniment ce se petrece in vitro), celulele LE negăsindu-se circulante in vivo. Mecanismul LE apare în prezenţa polimorfonuclearelor, necesitînd, se pare, enzime lisosomale.

— Fagocitarea nucleului sensibilizat, de către polimorfonucleare, în prezenţa complexului: nADN-anti-nADN.

În cazul în care fagocitarea nu a avut loc, se petrece o transformare extracelulară cu apariţia „globului" lupic, cu neutrofile ce-l înconjoară sub formă de rozetă.

În LES are loc prezenţa fenomenului LE în reacţie puternică (5—10% din celulele testului).

Reacţii pozitive, dar slabe, au loc în poliartrita reumatoidă s. Sjögren, hepatita cronică activă, scleroza sistemică progresivă, dermatomiosita etc.

Anticorpii antinucleari pot fi detectaţi prin tehnica imunofluorescenţei indirecte. Cei mai mulţi din ei sînt de tip IgG şi nespecifici de specie. În proporţie mai mică se pot întîlni IgA, M, D.

Deteriorarea sectorului limfocitar T_s iniţiază hiperreactivitate policlonală limfocitară B, tradusă prin răspunsuri variate necontrolate de anticorpi faţă de unele antigene. Astfel este exagerat răspunsul faţă de antigene T independente, printre care se numără şi antigenele nucleare.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste autoantigene timoindependente nu au nevoie în procesul elaborării de autoanticorpi de limfocitele T_h. Ele sînt eliberate în cantităţi mari după agresiuni virale, bacteriene ori traumatice.

Rolul deficienţei sectorului limfocitar T supresor explică de asemenea efectul nefast al timectomiei asupra evoluţiei bolii, atît în lupusul eritematos diseminat al omului cît şi în boala murină întîlnită la şoarecele NZB/NZW.Fl.

Deprimarea fenomenelor imun celulare şi ambalarea celor humorale motivează ca sancţiune terapeutică în lupusul eritematos sistematizat utilizarea leukeranului. Acesta acţionează preferenţial asupra limfocitelor B, iar evoluţia favorabilă a acestui drog va trebui corelată redresării serice a complementului.

Tot în cadrul aceluiaşi raţionament este evaluat efectul favorabil al levamisolei, în tratarea sindromului asemănător lupusului, de la şoarece şi cîine, obţinîndu-se coborîrea mortalităţii, a titrului ANA şi creşterea ratei însănătoşirii clinice (873).

Antigenicitatea ADN şi nADN este cîştigată prin denaturare. Denaturarea poate fi biologică (hiperimunizare a iepurilor cu Escherichia coli şi Salmonela tiphimurium, metilare cu BSA a ADN-ului, lincare a nucleozidelor cu cărăuş proteic), termică, iradiantă (ultraviolete), chimică etc. În urma denaturării, creşte imunogenitatea, obţinîndu-se autoanticorpi anti-sADN şi anti-nADN. Alterarea de tip nADN (ssADN) explică unele aspecte din cursul bolii şi în special iniţierea LES, ori puseurile de activitate, deoarece caracteristic bolii este răspunsul în anticorpi anti-nADN. Alterarea ADN prin ultraviolete se asociază unor fotoproduse, cu antigen de tip ssADN, ce poate incita elaborarea de anticorpi anti-ssADN, precipitanţi, răspunzători de exacerbările bolii după expunere la soare.

Prezenţa în serul bolnavilor de LES a unei cantităţi de inhibitori ai ADN-azei I (probabil prin distrugerea plachetară consecutivă reacţiilor inflamatorii) ar juca rol crucial în prevenirea catabolizării rapide a nucleoproteinelor, permiţîndu-le o persistenţă îndelungată şi deci activizare antigenică pentru nADN. Creşterea serică a inhibitorilor ADN-azei I ar corecta impedimentul în calea imunogenezei pe care îl reprezintă timpul scurt de înjumătăţire şi deci slaba imunogenitate a nADN-ului normal.

Faptul că s-au putut obţine, prin imunofluorescenţă, tipuri de anticorpi antinucleari, caracterizînd modelul de localizare la nivelul nucleului, s-a putut înainta încă cu un pas în ceea ce priveşte izolarea LES de alte situaţii autoimune asemănătoare, care ţineau însă de alte boli. Astfel:

1. Tipul „difuz", „cromatină", „omogen", corespunde anticorpilor faţă de nucleoproteina ADN, de antigenul intranuclear.

2. Tipul „marginal" corespunde membranei nucleare şi este găsit în IgG_1 şi IgG_3.

3. Tipul „pătat", „pestriţ", pentru anticorpi faţă de glicoproteina nucleară, „SM" găsit în IgG_3 (575).

Modelele „difuz" şi „marginal" se întîlnesc cel mai des în LES, în timp ce modelul „pătat" în sindromul Sjögren, sclerodermie.

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpii anti ADN se asociază frecvent cu căderea complementului seric şi cu nefropatia glomerulară lupică. Fac parte din subclasele IgG, ce fixează puternic complementul (IgG_1—IgG_3), fiind de tip „marginal" ori „difuz" şi cu aviditate joasă (1067).

Aceşti anticorpi antinucleari fixatori de complement, studiaţi prin imunofluorescenţă indirectă, se găsesc ca frecvenţă, în ordine descrescîndă în LES, sindrom Sharp, poliartrită reumatoidă. Apariţia lor este tranzitorie (1453) şi sînt prezenţi 100% în LES, 60% în scleroza sistemică progresivă, 10% în s. Sjögren (model pestriţ), poliartrita reumatoidă, LED, lupusul eritematos indus de droguri, dermatomiozita, ciroza biliară primară, hepatita cronică activă, alveolita fibroasă criptogenetică, rectocolita hemoragică, BAI, BAIT, miastenia, după contraceptive orale, în arsuri, îmbătrînire (25% la femei după 60 de ani).

Există bolnavi cu LES ce nu au alţi autoanticorpi antinucleari decît pe cei anti sADN. În aceste condiţii autoimune s-a constatat că, mai ales în forma activă a bolii, se găseşte în ser, nivel crescut de anticorp IgG faţă de ADN cu o singură bandă, denaturat (544). Aşadar, anticorpii ce reacţionează cu ADN denaturat, sînt găsiţi la majoritatea bolnavilor cu LES cît şi în multe condiţii autoimune, neavînd deci specificitate în diagnostic.

Pentru stabilirea diagnosticului de LES se utilizează numai testul anticorpilor faţă de nADN (cu bandă dublă, ssADN). Anticorpii anti nADN sînt precipitanţi şi întovărăşesc formele severe cu hipocomplementemie şi NG lupică.

Comparînd modelul fluorescenţei nucleare cu activitatea nADN se remarcă o corelaţie strînsă cu tipul „marginal".

Aplicaţiile clinice ale anticorpilor anti ADN permit diferenţierea cazurilor pure de LES cu înaltă activitate anti nADN, de alte condiţii autoimune cu teste imunofluorescente pozitive pentru anticorpi antinucleari, în care însă anticorpii anti nADN lipsesc. Ca o particularitate imunologică, se subliniază prezenţa anticorpilor anti nADN în lupus eritematos discoidal ceea ce confirmă ideia unităţii bolii lupice cu formă localizată şi generalizată. Fluctuaţiile activităţii anti ADN nativ merg în paralel cu activitatea bolii şi cu comportamentul complementului seric, avînd deci o importanţă hotărîtoare în ceea ce priveşte atitudinea terapeutică.

Studii longitudinale arată relaţie clară între stadiul clinic, titrul de anticorpi anti ssADN şi nivelul C_{1q} şi C_3. Atîta vreme cît nivelul anticorpilor anti ssADN staţionează nu au loc exacerbări. O mare cădere însă a nivelului anti ssADN, precedată de creştere, este asociată unei agravări. Numai în timpul exacerbării, cînd C_{1q} şi C_3 coboară mult, apar şi implicaţiile renale (1253).

În afară de antigenul nuclear ADN mai există două sisteme de antigene nucleare faţă de care pot apărea anticorpi: nucleoproteina şi glicoproteina acidă SM. Anticorpii faţă de antigenul SM sînt prezenţi la 75% din bolnavii cu LES.

Anticorpi ce reacţionează cu ARN — cu dublă bandă (ssARN) precum şi anticorpi antipolinucleotidici, ribonucleoprotidici (antigene EM, ENA) şi antiribosomici au fost detectaţi în titruri înalte în LES. De asemenea, anticorpi anti-histonă şi anti ADN-histonă pot fi găsiţi la 10—15% din bolnavi (199), în special în LES indus de droguri (409).

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpii antihistonă sînt prezenţi de obicei la bolnavi cu boala în fază activă, dispărînd imediat după iniţierea tratamentului. S-a constatat prezenţa acestor anticorpi în special în LES cu vasculită cutanată, anemie, nefropatie şi fenomen Raynaud. În schimb, incidenţa lor este scăzută în formele de LES cu cointeresare a sistemului nervos central.

Prin hemaglutinoinhibiţie se pot obţine date asupra anticorpilor faţă de antigenul nuclear extractibil (ENA), prezenţi în special în sindromul descris de Sharp. Acest antigen este de asemenea găsit la pacienţii cu LES, dar diferă de cel al bolnavilor cu sindrom Sharp, în ceea ce priveşte rezistenţa la tratament cu RN-ază.

Anticorpii antiribonucleoproteină (RNP) sînt IgG, pot pătrunde în limfocitele $T_{Fc+}(T\gamma)$ pe care le distrug şi diminuă activitatea supresoare asupra răspunsului imun humoral. Pierderea acţiunii supresoare conduce la ambalarea activităţii limfocite B, deci la selfperpetuarea bolii autoimune (15). Aceşti anticorpi anti RNP reacţionează în special cu antigene nucleare distribuite „pestriţ". Anticorpii anti RNP se întîlnesc în 75% din cazurile de LES şi în 60% din situaţii cu sindrom Raynaud (790).

Pătrunderea anticorpilor în celule vii pare a constitui un nou mecanism de leziune mediată imunologic acolo unde există anticorpi faţă de componente intracelulare ca în LES ori sindromul Sharp. În LES comutarea clasei de anticorpi antinucleari IgM în IgG constituie placa turnantă a bolii, cînd începe propriu-zis poliautoagresiunea. Apariţia anticorpilor antinucleari IgG duce la penetrarea lor în 1c Tγ, ducînd la deleţia acestui pool de limfocite, la deprimarea funcţiei supresoare, moment crucial al autoimunităţii (15), cu producere crescîndă de autoanticorpi antinucleari şi selfperpetuare.

Tehnicile de punere în evidenţă a autoanticorpilor antinucleari sînt deosebite, după gradul de purificare al antigenelor. Astfel, pentru antigene purificate (ADN, DNP, histone) se folosesc atît tehnici serologice variate (RFC, hemaglutinare pasivă, RIA, FARR) cît şi electrosinereza În schimb, în cazul antigenelor nepurificate (RNP, Sm), vor fi utilizate reacţia de precipitare în gol (Ouchterlony), ori reacţii pe ţesut (ficat, piele, rinichi) prin imunofluorescenţa indirectă. S-au descris mai multe tipuri de imunofluorescenţă nucleară ce ar permite aprecierea diverselor specificităţi antigenice ale autoanticorpilor antinucleari (233):

a) fluorescenţă omogenă a nucleului, ce corespunde anticorpilor anti DNP insolubil;

b) fluorescenţă neomogenă, pentru anticorpii anti-antigene nucleare solubile;

c) fluorescenţă nucleolară, pentru anticorpii anti ARN.

II. Autoanticorpii cu specificitate antigenică citoplasmatică pot fi îndreptaţi faţă de antigene solubile citoplasmatice (Ro), faţă de acidul ribonucleic citoplasmatic (La), ori faţă de cel monocatenar şi în sfîrşit anticorpi anti-ribosomi.

În alte situaţii, destul de frecvente dealtfel, asemenea autoanticorpi sînt îndreptaţi faţă de antigene de suprafaţă celulară. Se detectează prin procedee cunoscute (tabel 21), anticorpi răspunzători de apariţia în cursul

Scanned with OKEN Scanner

lupusului eritematos diseminat, a anemiei hemolitice, neutropeniei autoimune ori a trombocitopeniei imunologice.

Autoanticorpi reci, de tipul Ig M, determină limfopenie, al cărui grad de extremă severitate este marcat de limita 1 000/mmc.

2. ANTICORPII ANTILIMFOCITARI

Limfocitotoxinele sînt prezente cu înaltă frecvență în serul bolnavilor și al șoarecelui NZB, fiind în parte răspunzătoare de depresia imunității mediate celular. Acești anticorpi sînt limfocitotoxine reci, cu activitate maximă la 15°, dirijate împotriva limfocitelor T, detectate în special în fazele active ale bolii.

Anticorpii antilimfocitari de tip anti T reacționează încrucișat cu creierul și antigen trofoblastic, fiind anti β_2 microglobuline. Răspunsul în asemenea autoanticorpi are loc față de combinația virus-antigene HLA-β_{2m}.

Serul limfocitotoxic al bolnavilor cu LES și boală Hodgkin, determină modificări grave asupra membranei limfocitului periferic normal care constau din pierdere de microvili, goluri etc. (438).

Astfel, prin fixare pe suprafața limfocitului T, anticorpii deprimă răspunsul proliferativ al limfocitelor în MLC cît și în contact cu mitogene ca PHA.

Anticorpii antilimfocitari joacă rol patogenic primordial în inițierea bolii, contribuie la menținerea dezordinelor imune din cursul LES, printre care se amintește limfocitopenia. Ei se găsesc prezenți la aproximativ 90% din bolnavi și sînt corelați stării de activitate a bolii (153).

Mai mult, unii autoanticorpi limfocitotoxici acționează diferențiat pe anumite seturi limfocitare T, într-un mod asemănător anticorpilor timocitotoxici la șoarecele NZB (680).

Un asemenea autoanticorp este factorul anti celulă supresoare care are următoarele caracteristici: IgG, activ la 37°, inactiv la 4°, necitotoxic, acționînd independent de complement. Acest factor-anticorp poate fi răspunzător în parte de disfuncția limfocitelor T supresoare din cadrul acestei boli (1111).

Astfel, serul bolnavilor cu LES, în perioada activă a bolii, este capabil a inhiba activarea celulelor precursoare T_s de către con A, în fluxul diferențierii spre celule supresoare (fig. 33).

Depresia sectorului limfocitar T_s a putut fi apreciată prin testele de utilizare a conA cît și prin cuantificarea limfocitelor T, formatoare de rozete cu eritrocite de bou, acoperite cu IgG. Primul test arată depresie în 66% din cazuri, iar al doilea în 100% (917).

Ca urmare a pierderii funcției supresoare limfocitare T, la bolnavii cu LES are loc o creștere numerică a limfocitelor B, cu exagerarea stimulării sintezei de Ig de către limfocitele periferice, ca răspuns la ADN nativ (804). Această anticorposinteză nu mai are însă loc in vitro, dacă se adaugă în cultura de limfocite bolnave și celule limfoide T normale. În schimb, limfocitele B ale omului sănătos își măresc secreția imunoglobulinică în condițiile de adaus în cultură, de limfocite T de la bolnav (882).

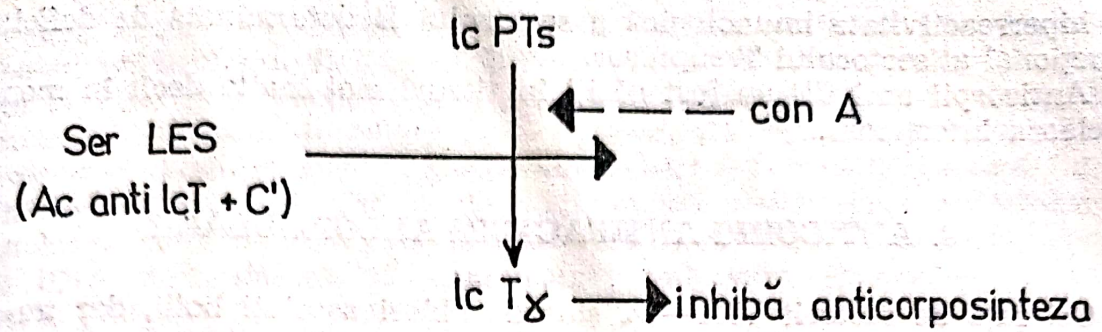


Fig. 33

3. ANTICORPII FAȚĂ DE POLIADENOZINDIFOSFATRIBOZĂ (POLI-ADF-RIBOZĂ)

Sînt cei mai specifici și discriminatori anticorpi pentru această boală (939). Ei formează complexe imune, ce joacă rol primordial în patogeneza bolii și sînt prezenți numai în LES, în timp ce autoanticorpii anti-ADN se mai găsesc și în alte dezordini autoimune (boala autoimună tiroidiană, poliartrita reumatoidă etc.).

4. AUTOANTICORPII NEURONALI

Sînt îndreptați atît față de neuroni, cît și față de celulele gliale. Există un profil propriu de specificitate în autoanticorpi reactivi față de antigenele de membrană ale celulelor țesutului nervos, în serul fiecărui bolnav de LES. Acești autoanticorpi explică simptomele neuro-psihice din cursul acestei boli.

5. FACTORI REUMATOIZI DE TIP IgM ȘI IgG

Sînt prezenți în 35% din cazuri, putînd avea rol patologic. S-a demonstrat prezența lor sub formă de depozite la nivelul MG glomerulare. O altă manifestare a interacțiunii lor cu gamaglobulinele și complementul este crioglobulinemia cu tot cortegiul de semne clinice. Factorul reumatoid pare a proteja bolnavii LES de proteinurie (251).

6. AUTOANTICORPI FAȚĂ DE ALTE ORGANE ȘI ȚESUTURI

S-au detectat în LES de asemenea și anticorpi antieritrocitari, antileucocitari, antitrombocitari, antitiroidieni, antimuşchi. Se subliniază că sindromul Evans poate constitui începutul dezvăluirii ulterioare a LES.

7. TITRURI ÎNALTE DE ANTICORPI ANTIVIRALI

Anticorpi antivirali față de paramixovirusuri, rujeolă, parainfluența I, virusul EB, s-au constatat în LES, în titruri înalte, semnificînd o stare

Scanned with OKEN Scanner

de hiperreactivitate imunologică a sectorului B determinată de deficitul funcțional al sectorului T supresor.

Anticorpii anti EB au fost găsiți în titruri mai înalte decît în mononucleoza infecțioasă.

8. ANTICORPI ANTIFACTORI AI COAGULĂRII

Cei față de factorii VIII—IX sînt de obicei asociați bolii, dar nu se acompaniază de diateze hemoragice.

III. Creșterea proteinei C reactive, ca factor activator al limfocitului T_h, constituie de asemenea un semn de activitate al bolii (1449).

IV. Crioproteine.

V. Macroglobuline.

VI. Studiul comparativ făcut la bolnavul de LES față de omul sănătos, a arătat că există o creștere apreciabilă a numărului de celule limfoide ce secretă spontan imunoglobuline, iar pe de altă parte o deficiență în fluxul diferențierii limfocitare B sub impulsul mitogenului PWN. Astfel, la bolnavul cu LES există în medie $13\,809 \pm 3\,266$ celule secretorii la 10^6 celule, dintre care 74% secretă IgG, 10% IgM și 22% IgA, față de omul normal unde s-au cuantificat 779 ± 143 celule secretorii la 10^6 celule, dintre care 57% secretă IgG, 25% IgM și 33% IgA.

Deficiența în fluxul diferențierii limfocitelor B sub stimul PWM se datorează deficienței setului de limfocite T_h, răspunsul putînd fi restaurat prin adaus în culturi de limfocite T normale (441).

VII. Deteriorarea sistemului complement în lupusul eritematos sistematizat este frecvent prezentă (80%) și se datorează fie unor deficiențe ereditare ale componentelor C′ ce intervin în faza precoce (C_{1q}, C_2, C_4), fie consumului exagerat de complement prezent în boala de depozit imun și în infecție. Se știe că manifestările bolii de depozit imun constituie baza morfologică a LES, după cum nu este mai puțin adevărat că frecvența infecțiilor în această dezordine autoimună este extrem de crescută. Uneori LES este asociat cu lipodistrofie parțială și hipocomplementemie prin depleția factorilor căii alternative de activare a complementului (608).

VIII. Teste serologice fals pozitive pentru sifilis.

Testul pozitiv fals pentru sifilis este prezent în multe boli autoimune (LES, s. Sjögren, AHAI, B. Hashimoto, purpură, poliartrita reumatoidă) și poate precede cu mulți ani debutul LES.

B. ANOMALII ALE IMUNITĂȚII MEDIATE CELULAR

Hipersensibilitatea întîrziată față de antigene nucleare a fost demonstrată prin teste cutanate, inhibarea migrării leucocitare și blastogeneză limfocitară.

În 80% din cazurile de LES s-a constatat test pozitiv MIF al limfocitelor bolnave, față de antigen ADN.

Scanned with OKEN Scanner

S-a observat diminuarea reacțiilor cutanate, deprimarea dezvoltării reacțiilor HI față de DNCB, hemocianină, descreșterea în vitro a răspunsului la PHA și a reacției în culturi de limfocite amestecate (MLC), diminuarea numărului de celule T_s și T_h evaluate prin testul rozetării, descreșterea nivelului seric al hormonilor timici și frecvența înaltă a Ag HB_s. În special, în fazele active ale bolii, există o deficiență a sectorului T analoagă celei demonstrate la șoarecele NZB/NZW.Fl. Hiporeactivitatea la PHA s-ar datora și unei celule aderente (monocit) supresoare (475, 805).

Defecțiunile principale imune constau în reducerea numerică a limfocitelor T și în deteriorarea setului de limfocite T_s. Scăderea numerică a limfocitelor T este considerabilă (de la 1 500/mmc la 425/mmc) (1410) pentru a cunoaște valori minime în cazurile severe cu hipocomplementemie (509). Perturbarea sectorului limfocitar T supresor se reflectă pe de o parte prin hiporeactivitate în cultura de limfocite autologe (703) și prin explozie de autoanticorpi multipli pe de altă parte (14). În schimb reactivitatea în MLC alogenă este normală.

Limfocitele nule sînt net crescute numeric în LES, arătînd raport linear invers cu lc T (509).

S-a constatat o slăbire selectivă, sau blocadă, a citotoxicității mediate celular dependente de anticorpi (CCDA), atît în LES cît și sclerodermie (250).

Depresia blastogenezei limfocitelor T față de antigene este efectul complexelor imune și al prezenței PGE (805).

C. ANOMALII ALE ORGANELOR IMUNE CENTRALE

M.O. prezintă modificări avansate de tipul reticulozei limfo-plasmocitare stadiul II și III, constînd din inversarea raportului medular G/L, cu creșterea rezervei imunologice, cu creșterea inhibiției de contact în sensul prevalenței procesului de dediferențiere față de diferențiere. Intensitatea procesuuli de dediferențiere poate da imaginea monotonă a formelor limfocitare simplificate, la care se asociază fibroza medulară.

Timus: prezența anormală de centri germniali multipli.

D. COMPLEXE IMUNE

În LES mecanismul patogenic de hipersensibilizare este de tip III, cu activarea complementului, sistemelor de coagulare, kalicrein bradichinină și fibrinoliză prin complexele ag-ac, mecanism răspunzător de simptomele clinice și de majoritatea semnelor imun histopatologice.

Antigenele din complexe sînt autoantigene, componente intracelulare, nespecifice de organ, ADN, ARN și nucleoproteine ADN și ARN. Aceste materiale antigenice nu sînt accesibile în mod normal circulației (încît boala nu se poate provoca prin anticorpi, transplacentar etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Autoantigenele derivă din celule ce sînt vătămate în timpul reacției inflamatorii, reacție declanșată la rîndul ei de complexele imune, deci prin cerc vicios de tip III, primum movens fiind factor infecțios, alergic, medicamentos ori iradiant. La șoarecele NZB acest factor inițiator al bolii îl poate reprezenta antigenul viral. În situații cu anticorp în exces, ia naștere fenomenul Arthus, iar cu antigen în exces, boala serului. Fluctuațiile lupusului eritematos sînt exprimate la nivel molecular de fluctuații ale gradului de antigenicitate ori în anticorpi disponibili.

Complexe imune virale de tip C depuse în piele, care participă la patogeneza bolii, constatate uneori în LES (967), combină atît rolul virusurilor cît și al complexelor imune.

Sistemul complement joacă rol în inducția fagocitozei, recte a creșterii ratei de eliminare a complexelor imune. Deficiența congenitală ori cîștigată a factorilor complementului (cum se întîmplă în LES), explică scăderea ratei de eliminare a acestor complexe imunologice.

În LES există exces de antigen, deci apariție de complexe imune circulante, la care se adaugă probabil din cauza deficitului de modulare a sectorului T și o deficiență a afinității anticorpilor, ce merge în paralel cu hiperproducția de anticorpi. Joasa afinitate a anticorpilor permite așadar o slabă legare de antigen, fapt care nu este urmat de eliminare din corp prin macrofage.

Evidența patogenezei cu complexe imune o constituie în primul rînd trăsăturile imunohistologice ale NG lupice, asemănătoare întrutotul depozitelor granulare și de bulgări de Ig și C′ din boala serului. La acestea se adaugă demonstrarea de anticorpi antinucleari (în special anti-nADN) pe eluatul glomerular, cît și detectarea de antigen nADN cu ajutorul imunoglobulinelor fluorescente.

În al doilea rînd, s-a constatat a relație strînsă între anticorpii anti-nADN serici, proteinuria și scăderea nivelului complementului seric.

S-au detectat incluziuni fluorescente în neutrofilele bolnavilor cu LES, cît și în neutrofilele donorului normal incubate cu ser și crioglobuline ale bolnavilor cu LES. Crioglobulinele fagocitate prezintă un grad crescut de activitate anti IgG, ceea ce confirmă importanța FR în fagocitoza complexelor imune și sugerează că crioglobulinele sînt complexe imune (756).

Capacitatea de acțiune a SRE în LES ca și la șoarecele NZB este normală.

S-a demonstrat boala prin complexe imune inoculînd la șoareci NZB/NZW-FI sănătoși, ADN și anticorpi anti ADN. S-au obținut depuneri de complexe impune în glomeruli aidoma celor de șoareci B/W Fl bolnavi.

La bolnavii de LES, în care apare o cantitate de ADN, dispariția anticorpilor anti ADN este rapidă, sugerînd consumare.

Astfel, în LES autoimunitatea cunoaște o furtună de fenomene patologice imune, majoritatea fiind axate în cadrul bolii de depozit imun.

Dacă hiperplazia limfoidă rămîne tulburarea primară, prezentă la nivelul măduvei, timusului, splinei și ganglionilor limfatici, o problemă cu totul specială este clarificarea mecanismului leziunilor celulare (nucleare) și interstițiale (colagen-vasculare).

Scanned with OKEN Scanner

Corpii hematoxilinici și infiltratele difuze, elemente patognomonice, sînt formațiuni omogene, Schiff pozitive bazofile, constituite din imunocomplexe ADN — anti ADN, în prezența complementului.

Anticorpii antinucleari sînt răspunzători in vivo de geneza corpilor hematoxilinici, iar in vitro de fenomenul Haargraves.

În afara corpilor hematoxilinici și infiltratelor difuze de acizi nucleici, pledează pentru unitatea bolii exstența fibrinoidului depozitat în structurile fibrilare de colagen și în vase, cît și maniera evolutivă a acestuia, la nivelul vascular, cu leziuni de vasculită degenerativă necrotică, ori proliferativă sistemică.

Înclinăm spre această ultimă ipoteză, care ar reține în explicarea genezei bolii, toate datele importante în legătură cu LES.

Astfel, agregarea familială a bolii, a anticorpilor multipli, hipergamaglobulinemia și reacția pozitivă falsă pentru sifilis, incidența crescută a bolii la unele tipuri HL—A, ar motiva existența unei diateze lupice. Această diateză lupică este în fond o diateză pentru autoimunitate generalizată, care ar consta într-o slăbiciune genetică la nivelul limfocitelor stem medulare, slăbiciune genetică traductibilă prin tendința de a efectua mutații somatice ale limfocitelor stem, cu o anumită frecvență, de-a lungul existenței. Ca urmare a acestor mutații ale limfocitelor stem, iau naștere clone aberante de limfocite îndreptate împotriva selfului, în cazul LES fiind obligator un clon anti nADN.

E. FACTORI NEIMUNOLOGICI

I. **Factorul viral** ar putea juca rol patogen în lupus prîn una din următoarele eventualități:

1) Virusul ar putea induce leziuni primare în sistemul limfoid (în special în epieteliul timic), care ar antrena o perturbare imună de tipul deficitului funcțional al sectorului T supresor.

2) Sursă de antigene nucleare.

3) Efect adjuvant analog endotoxinelor bacteriene ori ribonucleotidelor.

4) O infecție persistentă cu virus de tip C ar reprezenta predispoziția lupică (infecția fiind prezentă la populații de risc), iar boala e declanșată de factori de mediu ce activează virusul.

5) Diateza lupică este capacitatea de a răspunde infecției virale într-un fel anumit, care este boala propriu-zisă, infecția cu virus fiind unul din evenimentele mediului ce declanșează boala (un mod asemănător de îmbolnăvire ca în PR și alte boli autoimune).

6) Factorul viral, fie infecție verticală de tipul virusului Mu LV (leucemia murină) ca în cazul șoarecelui NZB (426, 857, 826, 828), fie infecție cu mixoreovirusuri la om, constituie un factor declanșant al bolii, de scurtare a perioadei de latență, din cadrul poliautoagresiunii (pag. 150).

În citoplasma limfocitelor, celulelor epiteliale și renale, ale bolnavilor cu LES, LE discoidal, s. Sjögren, unele neoplazii, SSP, DM și panencefalita scleroasă subacută, s-au detectat structuri tubulare (diam. 20—

25 nm), grupate în agregate similare nucleocapsidelor mixo și paramixovirusurilor, iar în epiteliul renal (tubi, podocite) particule asemănătoare virusului Toga (45 nm diam.).

II. **Factori endocrini**

Prevalența bolii la femei (90%) este un fapt bine cunoscut din literatură și confirmat de ameliorarea bolii la șoarece femelă și agravarea la masculi, după castrare. Datele modelului animal sînt corelate la om cu prevalența bolii la femei în perioada de activare hormonală (15—50 ani) și de faptul că contraceptivele orale pot favoriza apariția de sindroame asemănătoare lupusului.

III. **Factori externi** care pot activa LES în perioada de remisiune, ori pot iniția boala:

1) Lumina solară (u.v.) prin denaturare a nADN și antigenicizare ori precipitare a activării clonului aberant „interzis".

2) Sindromul pseudolupic indus de droguri este de 3 feluri (1212):

a. Cu formare de anticorpi, fără semne clinice.

b. Cu formare de anticorpi și simptome clinice.

c. Care mimează LES idiopatic.

Medicamentele ce pot induce biologic ori clinic un sindrom pseudolupic: hidralazina, procainamida, prozosin (1390). Mecanismul ipotetic ar fi denaturarea ADN antigenică, activare virală, depresiune a lc T. Spre deosebire de LES idiopatic, unde anticorpii antinucleici sînt extrem de eterogeni, în forma indusă de droguri se constată o mai puțină heterogenitate, cu restrîngere la tipul antihistonă (409).

O caracteristică a lupusului eritematos inclus de procainamidă o constituie producția de anticorpi față de determinante antigenice ale proteinelor serice cu rol în coagulare (factorii IX, X, VIII, VII, XI, precalicreina etc.).

Anticorpii antimitocondriali (AAM) din sindromul pseudolupic indus de droguri are o specificitate diferită de a cirozei biliare primare. Există două antigene ce pot fi separate prin ultracentrifugare. Anticorpii AAM (639) din sindromul pseudolupic apar după sensibilizare la derivați pirazolonici, fiind markeri specifici ai acestui tip de alergie medicamentoasă (1122).

Tratamentul cu hidralazină poate duce la apariția unui sindrom asemănător LES, caracterizat prin artrite, anticorpi antinucleari în titru superior 1/40, și normalizare a tabloului de boală după întreruperea medicamentului. S-a stabilit că factorii predispozanți sînt (92):

- Deficiență genetică în activitatea transferazei hepatice N-acetyl. Acetilarea rapidă este determinată de o genă autosomală, în timp ce acetilarea lentă este un efect fenotipic determinat de alelă homozigotă ce codifică acetilarea înceată. Astfel acetilarea lentă constituie un factor adițional predispozant.
- În timp ce LES idiopatic este asociat cu tipurile HLA—DR3 și HLA—DR2 lupusul hidralazinic se asociază cu HLA—DR4. Astfel, HLA—DR4 este factor de risc, sau marker genetic.
- Sexul feminin.

Ca măsură de prevenire se va cerceta dacă femeile ce primesc hidralazină sînt ori nu acetilatoare lente și posedă tipul HLA—DR4.

Scanned with OKEN Scanner

Se amintește că și poliartrita reumatoidă se asociază preferențial cu tipul HLA—DR4.

Obținerea cît mai multor date despre limfocitele circulante ajută la stabilirea diagnosticului formei de boală autoimună a țesutului conjunctiv. Astfel, scăderea numărului total de limfocite are loc în toate aceste afecțiuni; dar în timp ce în LES se datorează scăderii numerice a populațiilor limfocitare T, în sindromul Sharp, SSP, PR toate subpopulațiile de limfocite scad în paralel și în special limfocitele Fc+.

Scăderea limfocitelor Fc+ are următoarele cauze:

a) distrugerea selectivă prin anticorpi antilimfocitari;

b) sechestrarea tisulară a acestor limfocite în timpul proceselor imune patologice;

c) blocarea receptorului Fc de complexele imune;

d) penetrarea autoanticorpilor în celulele Fc+ ducînd la deleția acestui subset (4).

MODELUL ANIMAL

Natural: șoarecele NZB, șoarecele Palmerston North, nurca aleutină, cîinele.

a) **Șoarecele NZB** demonstrează la 3—9 luni după naștere, cu prevalență la femele, tulburări autoimune generalizate, constînd din anemie hemolitică autoimună cu reacție Coombs +, anticorpi antinucleari serici și IgM în titruri crescute, nefropatie glomerulară de tip lupic, splenomegalie, adenopatii cu celule plasmocitare și reticulare, neoplazice, cît și particule asemănătoare virusului Gross (leucemie murină) la nivelul rinichilor și țesutului limfatic (575, 547).

Acest model animal corelează cele 4 zone principale de studiu ale medicinei contemporane, autoimunitate, ereditate, malignitate și infecție virală, la care se adaugă și faptul că tulburările se instalează în luna a patra (a estrusului), analogîndu-se prin aceasta cu prevalența debutului bolii la femei, după menarhă.

b) **Hibridul NZB/NZW.F_1** prezintă spontan un sindrom asemănător LES, ambele sexe avînd viață scurtă (F=280 zile; M=439 zile), cu apariție de FAN la 3 luni (printre care, față de nADN și factor LE), cu N. G. lupică la o lună după apariția FAN, cu prezență de virus tip Gross, anticorpi antivirali în rinichi, infecție cronică persistentă cu leucemia murină transmisă vertical, asociată cu anomalii kariotipice, hipergamaglobulinemie, anticorpi limfocitotoxici, anemie hemolitică autoimună, leziuni timice, limfoame maligne, în special la animalul ce a primit imuran.

S-a căutat să se elucideze dacă infecția cu particule virale declanșează fenomene autoimune. S-a inoculat factorul filtrabil izolat din masa tumorală a B/W.F_1 cu limfoame maligne la nou-născut B/W.F_1 și s-a obținut proliferare de celule de tip limfocitar, hipergamaglobulinemie, N. G. membranoasă, tablou asemănător șoarecelui B/W.F_1 adult, detectîndu-se în țesutul și celulele limfomatoase cît și în celulele epiteliale renale, particule carcinogenetice tip C, virale, asemănătoare virusului leucemiei.

Scanned with OKEN Scanner

După inocularea factorului filtrabil din splina adultului B/W.F_1 fără limfadenom malign șoarecelui Swiss normal s-a obținut test Coombs+, hemoliză și tablou de nefropatie glomerulară.

Din complexele imune eluate de pe rinichiul cu N.G. lupică a femelei mature hibrid B/W.F_1 s-a constatat că 45% din Ig eluată e adsorbită de antigen ADN nucleoproteic și 21% de virus Gross.

S-a conchis că anticorpii antivirali + virusul au semnificație patogenă cel puțin pentru a cauza nefropatia glomerulară.

Totuși, multe linii de șoarece poartă virusuri leucemice fără a dezvolta sindroame lupice, iar boala nu se poate transmite cu filtrat acelular șoarecelui normal. Hibrizii F_1 între NZB și alte linii decît NZW nu fac boala NZ, iar șoarecele tetraparental NZB/CFW nu are anemie hemolitică, ci boală GvH.

Virusul C tip tumoare ARN izolat de la NZB (distinct de virusul Gross), a fost numit Scripss leukaemia virus. NZ elaborează anticorpi antivirali față de el și față de componentele ciclului său de replicare. Infecția cu acest virus determină la hibrizii NZB/Balb C, C_{57}, B, SWJ anticorpi antinucleari. În timp ce unele animale infectate mor de leucemie, altele fac nefrite prin complexe imune.

Infecția cu virus C tip tumoare ARN pare a fi o cauză necesară a bolii de tip LES la NZ, însă nu direct, ci condiționată de o predispoziție genetică a animalului de a răspunde la infecția virală printr-o boală tip LES.

Autoanticorpii timocitotoxici la șoarecele NZB sînt răspunzători de anomalii în funcția lc T.

La acești șoareci s-au detectat anticorpi citotoxici față de neuronii cerebrali, anticorpi diferiți de activitatea timocitotoxică, probabil răspunzători de manifestările neuropsihice în LES.

Sușele de șoareci autoimuni produc mai mulți anticorpi anti ssADN decît celelalte sușe; anticorpii anti- ssADN la hibrizi B/W.F_1 tineri sînt IgM, în timp ce la cei bătrîni, IgG.

Producția acestor anticorpi e dependentă de macrofage și lc T (1121).

S-a observat la șoarecele NZB hiperploidie splenică, nerelatată anomaliilor imune, prin determinism genetic recesiv. Cromosomii 15, 17 sînt prezenți în mai mult de două copii la nivelul splenocitelor hiperploide. Asemenea anomalii cromosomiale la NZB pot fi folosite ca marker (1051).

c) Șoarecii MLL/l și B×SB dezvoltă LES asemănător, dar mai acut decît cel de la hibridul B×W.F_1: hiperplazie limfoidă, hiperreactivitate lc B, autoanticorpi multipli, complexe imune circulante, consum al complementului, glomerulonefrită prin complexe imune cu depunere Gp 70, atrofie timică.

La acești șoareci, LES poate fi considerat boală unică ca și la om, deoarece diferențele observate la sușe diferite de șoareci nu sînt mai mari ca cele găsite la serii diferite de oameni bolnavi.

Totuși, variațiile cantitative și calitative în exprimarea anomaliilor imune sugerează că la aceste sușe pot acționa diverse constelații de factori (genetici, fiziopatologici etc.), fiecare constelație conducînd prin consecințele sale anormale imune la activarea unor mecanisme efectorii imunopatologice comune care cauzează sindroame LES. Se întărește ast-

Scanned with OKEN Scanner

fel concepția multifactorială a autoimunității generalizate pe care am constatat-o de-a lungul întregii patologii poliautoagresive.

Mai mult, posibilitatea ca mai multe suşe murine inbred cu histocompatibilitate comună, să exprime sindromul LES, permite manipulări multiple pentru elucidarea mecanismelor și cauzele acestei dezordini (44).

d) **Șoarecele Palmerston North** (1352) prezintă anticorpi antinucleari ce apar la 5 luni, iar la 10 luni în proporție de 80%; anticorpi ADN 53% sub 2 luni, 76% la 10 luni; depozite glomerulare de IgG—M—A și complement sub o lună și neoplasme în 14%. Femelele mor precoce de glomerulonefrită și arterită.

Șoarecii cu manifestări autoimune exprimă perturbații T și B, funcție de dezvoltarea bolii, modelele variind de la o susă la alta.

Astfel, șoarecele bătrîn NZB are un procent scăzut de limfocite B. Șoarecele B×SB prezintă o proliferare moderată limfocitară B și reducere numerică absolută T, iar susa MRL/1 cantitate normală de limfocite B și proliferare masivă de limfocite T, θ pozitive, progeni ai celulelor Ly 1, 2, 3.

Limfocitele B mature sînt prezente în organele limfoide ale șoarecelui NZB și B×SB, caracterizate prin înaltă frecvență a receptorilor C_3 și Ig, cu raport crescut IgM/IgD.

e) **Boala nurcii aleutine** este o infecție cronică virală asemănătoare LES, constînd din viremie, leziuni articulare, nefropatie glomerulară (cu insuficiență renală), hipergamaglobulinemie IgG de tip monoclonal (1019).

Boala se declanșează la 21 de zile după inocularea bolii, prin ser ori țesut broiat. În ser se detectează complexe imune virus-anticorpi antivirus. Evoluția bolii este lentă, însă proliferarea virală e rapidă și masivă, animalul dovedind intoleranță la antigene virale cu elaborare de anticorpi la 9 zile după inoculare.

f) **LES canin** îmbracă caracter imunologic asemănător LES uman, cu AHAI, purpură trombocitopenică, nefropatie glomerulară, poliartrită, fenomen LE+, FAN (incluzînd anti nADN) (740, 873).

Filtratele acelulare specifice, injectate la normal, duc la apariția de FAN, celule lupice, anticorpi anti nADN.

MODEL ANIMAL EXPERIMENTAL

Iepurele hiperimunizat cu proteine heterologe realizează în ultima fază a experimentului inducerea unei dezordini complexe sanguine și conjunctive, cu LE+, superpozabile lupusului eritematos uman. La nivelul măduvei osoase a iepurelui în a 350-a zi, s-a găsit o structură reticulară simplificată, cu depleția celulelor mieloide și plasmocitare, cît și dezorganizarea structurii sinusurilor venoase, cu prezența de celule mononucleare neclasificabile. Această transformare a structurilor organice spre o masă reticulară simplificată și primitivă cu elemente limfoplasmocitoide neclasificabile, cît și o bogată fibrinogeneză, are loc după o susținută hiperactivitate, ca stadiu ultim al unei prelungite heteroimunizări, ce era interpertată de autor ca „dediferențiere posthiperergică“ (937).

Scanned with OKEN Scanner

Am arătat pe date clinice, morfologice și humorale, că în autoimunitate primum movens are loc la nivelul măduvei osoase, unde se petrec o serie de modificări primare (reticuloză limfoplasmocitară), care evoluează în timp, în stadii caracteristice, ultima etapă descrisă fiind superpozabilă celei descrise de Okabayashi (937).

Asocierea modificărilor imunologice cu cele clinice au permis stadializarea bolii (1300, 1302) în faza I și a II-a, existînd hiperactivitate imună cu caracter autoagresiv, iar în fazele terminale II și III defecte în sinteza imunoglobulinică și epuizare imunologică, după cum comportamentul III și al complementului au putut fixa boala în stadiul V—VI (945).

Nivelul complementemiei atinge un maximum în luna a 3-a, după care coboară, rămînînd la un minim în luna a 6—7-a (945).

Astfel, există situații în care tabloul clinic e sărac în date, dar cel serologic stabilește diagnosticul de LES în care poate fi găsită hipoplazie pe linie eritrocitară. În această situație, dacă tabloul medular revelează hipercelularitate, creștere a reticulinei, nediferențiere eritroidă sub stadiul proeritroblastic, poate însemna că hipoplazia eritroidă rezultă dintr-un conflict imunologic prin autoanticorpi, tratamentul cu corticoizi normalizînd tabloul (203).

Există relație între modificările serice anti ADN, C′ și biopsia renală (1066):

- Relație inversă între nivelul C_4—C_3 și anticorpi anti ADN.
- Imunofluorescență renală: formele obișnuite relevă modificări proliferative mesangiale cu depuneri granulare sub formă de depozite mesangiale.
- Forme severe: anticorpi IgG anti ADN (1093) cu titru înalt, componente ale C′ (C_{3-4}) coborîte, depozite imune subendoteliale.

Ca orice boală autoimună, LES cunoaște o varietate de gradații, explicînd de ce un bolnav poate parcurge toate fazele într-un timp mai scurt ori mai lung, după cum poate rămîne în primele faze. Explicația acestui fenomen rezidă în multiplele verigi patogenice ale bolii, ce pot, ori nu pot avea loc, depinzînd în special de factorii exogeni și cu totul special de infecția virală.

POLIARTRITA REUMATOIDĂ (PR)

Poliartrita reumatoidă este o boală autoimună, de tip policlonal cu caracter morfoclinic sistemic, prin mecanism de complexe imune solubile, afectînd preferențial spațiile sinoviale unde se realizează poliartrita cronică, cu evoluție progresivă în puseuri succesive și invalidare finală (tabel 23).

Determinismul autoimun este sugerat de o multitudine de factori: epidemiologici, experimentali, stochastici, genetici, serologici, anatomici, clinici și terapeutici.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL Nr. 23

Poliartrita reumatoidă

Clinic	poliartrită cronică progresivă invalidantă
Autoanticorpi nespecifici organ	FR ↑ (70%—90%) FAN ↑ (20%—70%)
Fenomen LE pozitiv	3—30%
Titru ASLO	N
Complement în lichid sinovial	↓
Lc T supresoare	↓
Lc T helper	N

I. DATE EPIDEMIOLOGICE

Pe loturi mari de populație s-a stabilit (714, 202) existența a două grupe de bolnavi: primul afectat de o poliartrită benignă selflimitată, curabilă, de tip infecțios și al doilea, cu manifestări clinico-serologice morfologice de tipul poliartritei reumatoide. Astfel, poliartrita benignă de tip infecțios ar realiza doar prima etapă a bolii, consecutivă întîlnirii germenului (virus, microb etc.) cu sinoviala, în vreme ce în timpul al doilea se realizează și o a doua fază autoimună ce succede primei faze infecțioase, avînd caracter cronic, progresiv, de perpetuare.

II. MODEL ANIMAL

1. NATURAL — INFECTOALERGIC

a) Artrita porcină, a animalelor infectate natural și experimental cu erisipelotrix insidiosa. Tabloul clinic se manifestă secvențial prin infecție, septicemie, cu localizare intraarticulară, de tipul artritei, cu persistență de lungă durată prin mecanism autoimun (11, 12).

b) Tip Reiter, la oi, cu psittacosis lymfogranuloma venerum.

Scanned with OKEN Scanner

2. EXPERIMENTAL: A. NODULUL DE TIP REUMATOID

Plecînd de la observația că există un mecanism normal de eliberare a fibrinei din exudatul inflamator, mecanism care este împiedicat în nodulul reumatoid, s-a studiat soarta implantelor de fibrină în țesutul subcutanat la animale de experiență.

S-a constatat că în timp ce fibrina homologă este eliminată, cea heterologă este reținută ca material străin imun, suferind o evoluție histologică mult asemănătoare nodulului reumatoid. S-a tras concluzia că nodulul reumatoid este rezultatul unei reacții imunologice față de un antigen reactiv aflat în centrul necrotic. Deoarece distribuția nodulilor are loc la nivelul de frecare și presiune crescută, s-a conchis că antigenul poate fi însuși țesutul traumatizat, ori un agent exogen localizat la acest nivel (76, 448). Concomitența nodulilor reumatoizi cu seropozitivitate și prezența de imunoglobulină în țesutul necrotic confirmă mecanismul patogen autoimun de tip III al acestor formațiuni morfologice.

3. ARTRITA IMUNOLOGICĂ EXPERIMENTALĂ

Realizează tabloul histoclinic al PR. Animale folosite: șobolanul, iepurele.

a) Artrita cu adjuvant: principiul activ al producției artritei este fracțiunea bacilului Koch, Wax D. S-a obținut un tablou sistemic cu prindere poliarticulară, oculară și tegumentară cît și un aspect histologic reumatoid cu panus, infiltrație limfoplasmocitară, eroziuni osoase. Leziunile tisulare sistemice ale artritei cu adjuvanți au loc prin autoimunitatea mediată celular, limfocitele șobolanilor bolnavi sînt apte a transfera boala în recipiente singenice (990), iar testele de hipersensibilitate întîrziată ale animalului afectat față de colagenul omolog sînt pozitive.

În artrita cu adjuvanți s-a constatat existența de inhibitori serici ai activării limfocitare, care împiedică stimularea de către LPS și con A, fără a afecta efectul la PHA. Întrucît activitatea inhibitorie este redusă prin medicația antiinflamatoare steroidică și nesteroidică, s-a sugerat că e mediată de inflamație (114).

b) Artrita imunologică experimentală: animale în prealabil imunizate cu fibrină (ori alt material dintr-o varietate largă de proteine) emulsionată în adjuvant Freund, injectată intraarticular cu fibrină, realizează tabloul artritei reumatoide experimentale.

Cele trei trăsături ale PR (nodulul reumatoid, vasculita, inflamația articulară) pot fi reproduse experimental prin metode imunologice, întărind concluzia studiilor histoserologice ale bolii naturale umane. S-au obținut astfel experimental caracteristicile artritei reumatoide: hiperplazie viloasă, celule gigante, infiltrație perifocală limfoplasmocitară, foliculi limfatici cu centri germinali, panus, eroziuni cartilaginoase și osoase, precum și caracter de selfperpetuare. Boala poate fi prevenită cu citostatice și raze X și poate fi ameliorată cu clorochină.

Pentru mecanismul imun pledează perioada de toleranță (9—21 zile), participarea ganglionară, infiltratele limfoplasmocitare în sinovială, apariția de anticorpi similari FR, formarea de celule RA prin provocarea

Scanned with OKEN Scanner

fenomenului Arthus intraarticular, transmiterea bolii prin transfer pasiv de limfocite splenice recoltate în ziua a 8—12-a de boală. Tipurile de artrită imunologică experimentală s-au obținut cu: fibrină (singură), ori emulsionată în adjuvant Freund complet, injecție intraarticulară de complexe imune, cu, ori fără imunizare prealabilă. Hiperimunizarea prealabilă realizează artrite grave. La voluntari cu PR injectîndu-li-se intraarticular Ig γ G autologă și heterologă, s-a obținut artrita doar în cazurile seropozitive și numai cu Ig γ G autologă.

Treapta următoare, în acest proces imunologic, era identificarea antigenelor care stau la baza PR experimentale și prin analogie la forma sa naturală umană.

S-a constatat la animalul bolnav o inflamație cronică. Reacția inițială se datorează introducerii antigenului în articulație; persistența inflamatorie însă nu se mai datorează materialului injectat reținționat, deoarece 99% din acest material este eliminat în cîteva zile, iar ceea ce rămîne din el se află sub pragul necesar unei stimulări antigenice (248). Studiile bacteriologice și virale au infirmat eventualitatea unei infectări fortuite a articulațiilor ori a unei infecții lente stimulate de procesul inflamator.

Cronicizarea artritei experimentale, așadar, nu se datorează nici antigenului restant, nici unui agent infecțios. Tabloul histologic este indicator al unei reacții imune, sugerînd că selfperpetuarea este determinată de un autoantigen, fie derivat din exudatul inflamator, fie produs de degradare patologică, fie produs cu caracter neoantigenic în urma modificărilor din țesutul inflamat.

Evidența autoimunității la om și iepure constă din prezența factorului reumatoid, care se pare că este corelat leziunilor articulare. Producerea lui este conferită mai mult de foliculii limfoizi sinoviali decît de ser, ca și cînd articulația bolnavă devine o grefă de celule imunocompetente, tolerată de organism. Se realizează o situație de himeră, demonstrată prin suportul morfologic al aglomerațiilor limfoplasmocitare, prin raportul crescut al FR în fluid sinovial față de ser, cît și prin efectele net ameliorante ale sancțiunii terapeutice de sinoviorteză.

Țesuturile articulare inflamate, la om și iepure, devin astfel apte a activa neoantigenic. Factorul reumatoid dovedește la om, că proteine native (ca IgG) pot deveni autoantigenice ca rezultat al modificărilor inflamatorii ce apar în țesuturile ce găzduiesc asemenea proteine.

În plus însă, IgG nu este singurul autoantigen cu semnificație patologică în PR, deoarece, în această boală, apar frecvent și alți autoanticorpi (anticolagen, antinucleari).

Concluziile trase din modelul experimental: PR își datorează caracterul persistent prezenței la locul lezional a mai multor autoantigene produse in situ, ca urmare a unui proces inflamator care este primum movens al bolii.

Acest primum movens pare a fi un agent infecțios sistemic cu afinitate articulară și capabil a ocaziona o reacție locală (cum dealtfel o arată și studiul modelului porcin) care ar determina I-a fază a bolii.

Persistența inflamatorie, sau caracterul reumatoid, sau faza a II-a a bolii, își are determinism autoimun. Indicatorul acestei stări este caracterul policlonal al factorilor reumatoizi și al altor autoanticorpi îndreptați spre determinanți tisulari ori celulari cu potențial autoantigenic.

Scanned with OKEN Scanner

c. Şoarecele BALB/c „înbred" inoculat intraperitoneal, săptămînal, cu 10^7 timocite poate dezvolta tabloul PR, prin mecanism patogenic necunoscut (1262).

III. DATE GENETICE ŞI STOCHASTICE

Nu toţi subiecţii ce trec prin faza I-a a bolii, infecţioasă, intră obligatoriu în cea de-a II-a.

Susceptibilitatea la îmbolnăvire pare a fi dată de sistemul genetic Ir, după cum reiese pe de o parte din asocierea PR cu anumite tipuri de histocompatibilitate (AW 36, AW 43, BW 40), iar pe de altă parte din lincajul HLA cu zona Ir.

Frecvenţa crescută, pînă la de patru ori, a bolii la rudele probandului (1082), incidenţa crescută (de 3 ori) a bolii la purtătorii sănătoşi de factor reumatoid, agregarea familială între PR şi seropozitivitate (1081) cît şi alte boli autoimune, sînt tot atîţia factori de risc cu determinism genetic.

Studiile stochastice (169) în PR constată creşterea cu vîrsta a incidenţei bolii, cît şi deosebiri legate de sex, ambele concordante cu conceptul clonelor aberante (179).

Analiza curbei de creştere a sugerat că procesul de boală este iniţiat la indivizi predispuşi genetic, de evenimente întîmplătoare specifice, ce corespund probabil unei forme de mutaţii somatice în limfocitele stem medulare, cu o rată constantă de-a lungul vieţii.

Una din aceste mutaţii ar avea loc la nivelul genei structurale responsabile cu controlul IgG ducînd la o anomalie imunoglobulinică, cu caracter reactiv autoantigenic.

Gradul de severitate a PR este determinat de numărul de mutaţii spontane şi deci şi de clone interzise (aberante), îndreptate unele împotriva constituientelor selfului. Se explică variabilitatea gradului poliautoagresiunii, respectiv a bolii, cu variate forme clinice, cu eventuala intricare cu alte condiţii autoimune, cu prezenţa ori absenţa altor autoanticorpi, boala lui Still reprezentînd una din formele foarte grave.

Pe lîngă elementul mutaţional care ar asigura pe de o parte neoantigenitatea IgG (recte clonele factorilor reumatoizi) ori clonele „interzise", aberante, de limfocite dirijate poliautoagresive, un al doilea aspect al ecuaţiei imunologice în PR îl constituie dezechilibrarea sectorului T, fapt tradus prin disfuncţia limfocitului Tγ, exces de limfocite NK şi deficit de clearance imunologic. Deficienţa în depurarea antigenică, rezultat al deteriorării sectorului T, explică acumularea antigenelor, respectiv a complexelor imune, PR exprimîndu-se ca o boală de complexe imune solubile. Tot în contextul acestei concepţii se explică cazurile de PR ca sechelă a hepatitei cu Ag HB_s, cînd tabloul imun serologic se completează cu titru înalt de anticorpi antimuşchi neted şi factori reumatoizi (886).

Scanned with OKEN Scanner

IV. IMUNOHISTOPATOLOGIA

Ca boală de complexe imune, PR se caracterizează prin leziuni articulare şi leziuni sistemice.

A. LEZIUNILE ARTICULARE

Leziunea primară a PR este la nivelul membranei sinoviale.

Sinoviala este locul central unde are loc în PR, atît formarea neoantigenelor cît şi menţinerea stimulului aparatului imun cu dezvoltarea clonelor de limfocite aberante, traducerea morfologică fiind foliculii limfoizi cu centri germinativi şi prezenţa într-o proporţie crescută în fluidul sinovial a celulelor RA şi a factorilor reumatoizi (FR). Proliferarea viloasă a celulelor bordante îmbracă trei tpuri celulare:

1. A: tip fagocitic cu lizozomi;
2. B: tip sintetizator endoplasmatic bine dezvoltat;
3. C: tip mixt.

Celulele RA sînt formate din celule bordante de tip A şi Ç, macrofage, polinucleare şi histiocite. Ele participă la fagocitarea imunoglobulinelor şi complementului, obţinîndu-se incluziuni citoplasmatice veziculare, în care se evidenţiază imunofluorescent complexe IgG—FR (14S—19S).

Ultrasonarea acestor celule eliberează FR, evidenţiaţi cu testul latex.

Celulele RA s-au putut reproduce prin:

- Injectarea intraarticulară de Ig γ G agregată de la bolnavi cu PR.
- Injectarea intraarticulară la şobolani cu micoplasma artritidis, ori adjuvant Freund.
- Incubarea leucocitelor cu complexe Ig γ G/FR.

Celulele RA eliberează hidrolaze lizozomale, care duc la scăderea pH şi distrucţie osteocartilaginoasă.

Histologia sinovialei în cazurile de PR se caracterizează printr-o aglomerare de plasmocite (ce conţin intracelular factori reumatoizi complexaţi cu antigenul IgG „denaturată") cît şi prin prezenţa complexelor imune în lichidul sinovial.

Prezenţa plasmocitelor şi precursorilor lor la nivelul sinovialei şi nodulului reumatoid este corelată sintetizării de imunoglobuline anticorpi (recte FR). Nivelul sinovial al FR este superior celui seric, ceea ce atestă sinteza locală. Culturile de ţesut din membrana sinovială a bolnavului cu PR arată aptitudinea sintetizatoare de IgM, IgG cu aceeaşi capacitate ca splina. Mai mult, ţesutul imun al membranei sinoviale în PR este prea puţin influenţat de factori imunogeni din restul organismului, imunocitele membranei reumatoide fiind condiţionate exclusiv în direcţia antigenelor locale. Răspunsul imun disociat are activitate joasă faţă de antigenele corpusculare A, B, brucelină etc. (658).

Disocierea complexelor imune din lichidul sinovial şi separarea pe coloane, relevă ca antigen doar IgG, „denaturată", iar dozarea complexului sinovial faţă de cel seric arată un raport foarte scăzut, atestînd consumul complementului cerut de reacţiile locale antigen/anticorp.

Scanned with OKEN Scanner

Imunopatologia PR este centrată pe determinismul autoantigenicității IgG. Această anomalie de bază reprezintă I-a treaptă a reacției imune.

IgG este clasificată în 4 tipuri: $IgG_{1-2-3-4}$, funcție de localizarea factorului G_m pe lanțul gama. Factorii G_m exprimă antigenicități particulare pe fragmentul C (Fc). Locii antigenici G_m, pe lanțul gama, sînt $C\gamma_1$, $C\gamma_3$ exprimînd 4 antigenicități (G_{ma}, $G_{m\ non\ a}$, G_{m2}, G_{m_1}). Emergența anticorpilor de tip FR este determinată de alterarea porțiunii Fc. Spre deosebire de normal, persoana ce face PR prezintă la nivelul Fc al IgG un grup antigenic „expus" deteriorării, mai precis, posibilității de a deveni autoantigen. Această proprietate autoantigenică conferită de acest fragment imunoglobulinic devine reactivă numai cînd este injectată persoanei bolnave.

Sinoviala reumatoidă este susceptibilă a reacționa cu propria sa IgG, ori a persoanelor identice, din punct de vedere al factorului Gm.

Deteriorarea, autoantigenizarea porțiunii Fc din IgG se poate obține în două moduri:

Durabil, ireversibil, printr-un proces mutațional la nivelul limfocitului stem, cu apariție secundară de clon de limfocite B secretorii de IgG „denaturată", fenomen întîlnit la bolnavii predispuși a face PR, decît în modelul natural uman.

Reversibil, prin proces de hiperimunizare, întîlnit experimental ori în patologie (în infecții prelungite, chirurgie cardiacă, la pacienți cu alte situații de boală decît PR), în care se poate detecta factorul reumatoid (672), FR dispare adesea în această situație, sub tratament adecvat de lichidare a infecției.

Eliberarea factorilor reumatoizi ascunși este facilitată de EDTA, clorură sodiu, glicină. Biosinteza FR poate fi corelată existenței unui anticorp IgG legat de antigenul complementar din complexul imun: producerea de anticorpi în cantitate mică și fără înaltă aviditate pentru antigenul infecțios, poate duce la formare de complexe ag—ac, care determină biosinteza factorului „reumatoid" IgG, ce duce la agregarea IgG și depozitare în articulații (339). În acest mod, s-a putut induce biosinteza FR prin injecții de complexe ag/ac ori IgG proprie agregată (339). Acest mecanism ar putea sta la baza autoperpetuării bolii, ori la inițierea acesteia după o infecție cu tropism articular, dar numai în situația în care pierderea toleranței imunitare și denaturarea IgG nu ar avea loc prin mecanism mutațional.

Oricum, fie în urma unui mecanism de pierdere a toleranței, fie a cîștigării de proprietăți autoantigenice, procesul autoimun poate fi cuplat cu un proces infecțios nespecific la nivelul articular, din I-a fază a bolii. Se explică astfel caracterul autoimun histopatologic de la nivelul sinovialei, unde țesuturile capătă caracterul preferențial al sintetizării și eliberării FR și unde bineînțeles se inițiază și manifestările bolii de complexe imune (FR fiind nociv în exclusivitate sub forma complexelor imune), care ulterior depășesc limitele locale, devenind sistemice.

Identificarea naturii FR a fost primul element în favoarea contribuției autoimunității în patogeneza bolii, fiind un anticorp dirijat împotriva unui autoantigen (imunoglobulină denaturată).

A fost reprodus experimental la iepure, prin imunizare, cu precipitat imun conținînd IgG autologă și poate apare în condiții de hiper-

imunizare (boli infecțioase cronice, cancer pulmonar, după transplante cutanate, renale, ori transfuzii în chirurgia cardiacă) ori, împreună cu alți anticorpi într-o proporție de 8,8% după vîrsta de 65 de ani, fiind așadar nespecific poliartritei reumatoide.

Există o familie de factori reumatoizi, de autoanticorpi imunoglobulinici îndreptați împotriva IgG alterate. Cînd Ig factorului reumatoid este M, poate fi detectată prin testele Waaler-Rose, latex, iar autoanticorpul combinat cu antigenul capătă valoare deosebită patologic, în primul rînd datorită taliei sale semnificative (19S—7S). Cînd FR este IgA ori IgG poate fi identificat prin testul rozetei reumatoide (imunocito-aderența) ori imunofluorescență și este prezent în special în faza inițială a bolii. Acest tip de FR (A, G) nu are valoare patognomonică: în schimb prezintă importanță de diagnostic.

FR IgM s-a detectat și în serul unor primate neumane (Alouetta Caraya). Acest factor reumatoid reacționează încrucișat cu IgG umană și de iepure. Menținerea primatului în captivitate duce la apariția autoanticorpilor (999). Această dezordine a fost considerată ca secundară unui stimul intens al sistemului limfoid prin factori exogeni (999).

Nivel înalt FR IgA s-a găsit la bolnavii cu PR, LES, S. Sjögren etc. și reacționează cu subclasele IgG.

Patologia autoimună în PR este, în primul rînd, legată de imunoglobuline. Antigenul solubil devenit autoantigen (Ig denaturată) împreună cu anticorpul (FR) formează la bolnavul seropozitiv, complexul imun.

Complexele imune se formează numai cînd proporția de FR față de IgG normală este mult crescută.

Prezența complexelor IgG—βC și IgM—IgG în țesutul sinovial sugerează că inflamația este mediată de complexe imune.

Leziunile articulare caracteristice PR sînt cauzate de depozite de complexe imune IgG—IgG, IgG cu activitate de FR jucînd rol atît de antigen cît și de anticorp. Locul de legare al anticorpului de pe o moleculă IgG (FR) este pe determinantul antigenic de pe Fc al celeilalte molecule de IgG, dar și aceasta a doua moleculă de IgG desfășoară activitate FR, le-

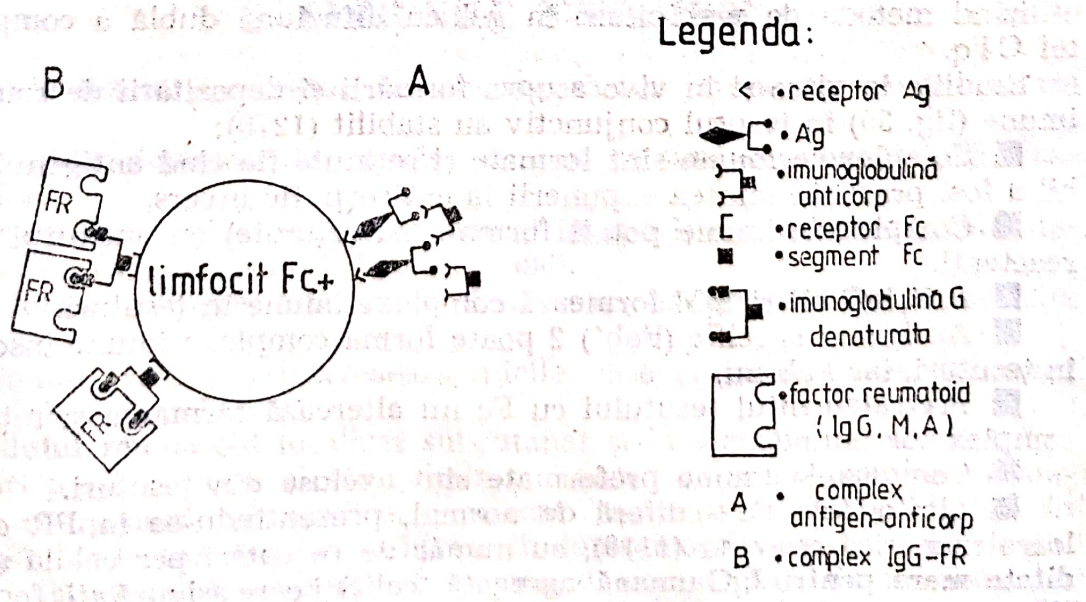


Fig. 34

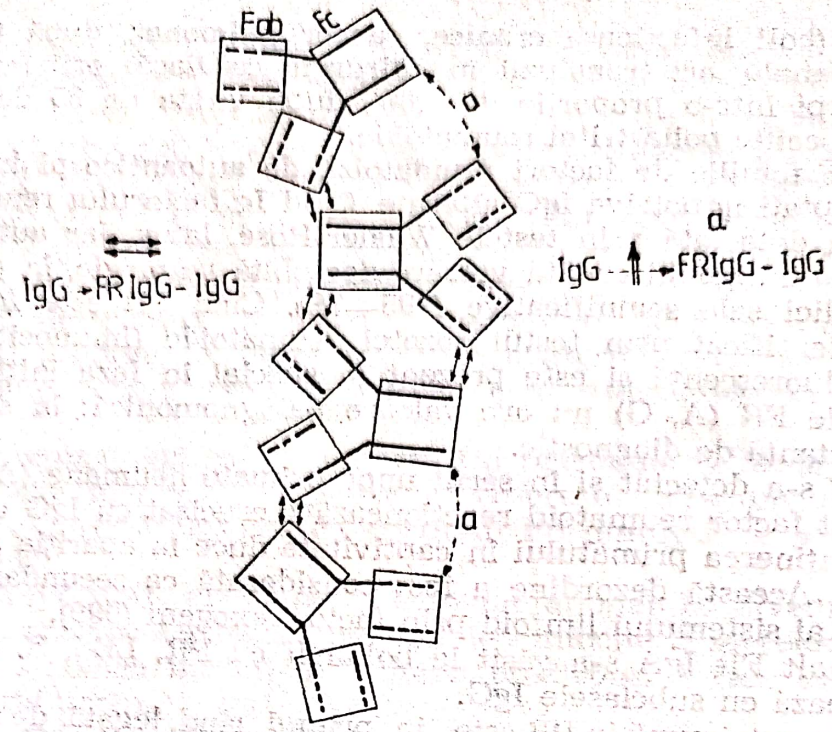


Fig. 35

gîndu-se de Fc al primei molecule (fig. 34). Aceste duble legături dau complexelor imune o deosebită stabilitate.

În țesutul sinovial, fluidul articular și în interiorul neutrofilelor și macrofagelor, complexele imune sînt de mai multe feluri:

- În cazuri seropozitive: complexe FR (IgG, IgM)—IgG; IgG—βC; IgG—FRC′; C′+FR+Fc.
- În cazurile seronegative: IgG—βC.

Cuplarea FR cu IgG, se face în complexe circulante solubile, 1 mol FR+6—8 mol IgG, deci în exces antigenic.

Prezența complexelor imune în fluidul sinovial poate fi demonstrată utilizînd metoda de precipitare în gel cu difuziune dublă a componentei C1q.

Studiile in vitro și in vivo asupra formării și depozitării de complexe imune (fig. 35) în țesutul conjunctiv au stabilit (1270):

- Complexele imune sînt formate și reținute fie cînd antigenul solubil a fost prezent înaintea expunerii la anticorp, fie invers.
- Complexele imune pot fi formate (și reținute) cu anticorpi cross-reactanți.
- Atît IgG cît și IgM formează complexe imune în țesuturi.
- Antigenul specific (Fab′) 2 poate forma complexe imune insolubile în țesuturi, iar Fab nu.
- Pretratamentul țesutului cu Fc nu alterează formarea și reținerea complexelor imune.
- Complexele imune preformate sînt excluse din țesuturi.
- Limfocitele Fc+ diferă de normal, prezentîndu-se în PR cu valoare numerică crescută (1118), cu număr de receptori per celulă și avidităte mare pentru IgG umană agregată, calități care asigură atît formarea FR, a complexelor imune (1397) cît și citotoxicitate prin anticorpi (1118).

■ S-a constatat că lichidul sinovial și serul bolnavilor ca PR inhibă atît CCDA (252), cît și citotoxicitatea mediată celular, probabil prin mecanism de blocare a receptorilor Fc cu ajutorul complexelor imune (922). S-a ajuns astfel chiar la detectarea complexelor imune pe principiul inhibării CCDA, complexele imune solubile competiționînd cu anticorpii legați pe CT față de receptorii Fc de pe lc citotoxice. Mai mult, s-a definit un sistem de citotoxicitate pentru determinarea complexelor imune în ser ori în lichidul articular (de ex.: la bolnavi cu inflamație intestinală s-a stabilit că condițiile prin care complexele imune solubile ale serului de șobolan/iepure inhibă liza mediată de celule K asupra celulelor sensibilizate Chang, poate fi comparată cu a serului de studiat) (570). Astfel, blocarea locală a celulelor efectorii citotoxice (efect protector) de tip CCDA, CCMC antrenează lipsa posibilității de distrugere a celulelor ce au inițiat și mențin leziunile articulare (efect patogen). Neparticiparea lc T în aceste tipuri de citotoxicitate, demonstrată și prin răspunsul scăzut la stimul PHA, con A a lc sinoviale și periferice sanguine, relevă rolul sistemului timoindependent în mecanismul lezional al PR.

■ Complexele imune intraarticulare și circulante sînt demonstrate în ser la 60% și în fluidul articular la 90% din bolnavi. Atît activitatea antiglobulinică G cît și M sînt crescute. La nivelul fluidului articular titrul antiglobulinic IgG este mai crescut față de ser. Există o relație strînsă între nivelul complexelor imune, cel antiglobulinic IgG și prezența nodulilor subcutanați (529).

■ În prezența complexelor IgG-IgG leucocitele reumatoide arată o reactivitate de 20—40 ori crescută față de cele normale, dovedită prin testul inhibării leucocitare. Efectul inhibitor e mediat de regiunea Fc a moleculei IgG, este independent de C și furnizează evidența unei reactivități față de determinantul CH_2 al moleculei. În cazul că IgG este complexată antigenului ori supusă unei proteolize limitate, răspunsul leucocitelor crește mult. Astfel în reacțiile inflamatorii se produc alterări structurale ale IgG ce induc răspuns antiglobulinic (501).

B. LEZIUNILE SISTEMICE

Aceste leziuni ce traduc boala complexelor imune, se caracterizează prin:

Vasculita: depunere de complexe imune pe suprafața endotelială a capilarelor.

Factorul reumatoid are rol însemnat în apariția vasculitei. El este dependent de C_1, favorizînd inflamația (386).

În formele severe, aspectul este necrotic, asemănător cu periarterita nodoasă.

Obișnuit, vasculita interesează micile vase și joacă rol în formarea nodulului reumatoid.

Nodulul reumatoid localizat subcutanat și la locurile de maximă frecare ori presiune, este alcătuit dintr-un centru de țesut necrotic amestecat cu componente plasmatice, demarcat de zonă histiofibroblastică în palisadă, iar la periferie de infiltrate limfoplasmocitare și agregări de capilare dilatate. Este expresia unei reacții imune, față de un material străin necrotic (fibrina).

Scanned with OKEN Scanner

Amiloidul survine tardiv, în cursul PR seropozitive și atestă patogeneza imună, fiind corelat unei stimulări antigenice prelungite, unei activități macrofagice susținute, defectului limfocitar T și proliferării sectorului B, anomalii imunopatologice amiloidogene (1127).

Deoarece PR este o boală amiloidogenă se recomandă extremă prudență a tratamentului cu corticoizi, antimetabolite și globulină antiinflamatorie (706), care pot declanșa instalarea condiției amiloide.

Fibrinoidul este alcătuit dintr-o componentă nefibrilară și alta fibrilară. Componenta nefibrilară, amorfă, eosinofilă, PAS+, conține fibrină și își are originea hematogen, în exudatul inflamator. Cealaltă componentă, fibrilară, derivă din liza colagenului, sub influența colagenezei, ori a unui contact persistent cu exudatul fibrinos. Persistența acestui exudat fibrinos se datorează pe de o parte producției crescute, determinată de puternicele reacții inflamatorii inerente bolii complexelor imune, iar pe de altă parte unei defecțiuni imune de depurare.

Declanșarea **mecanismului flogistic**, caracterictic PR are la bază două tipuri imunoefectorii:

— tipul IV determinat de limfocitele sectorului T;

— tipul III (Arthus) determinat de complexele imune.

Acțiunea amîndurora converge spre o gamă nesfîrșită de manifestări ce constituie și baza morfologică a autoagresiunii în această boală.

■ Limfokinele secretate de limfocitele T, acționează în direcția inhibării migrării macrofagelor și a activării acestora cît și a acumulării de neutrofile prin factori chemotactici.

Procesul inflamator în PR este mediat de limfokinele secretate de lc activat. Prostaglandinele eliminate de macrofage uneori inhibă limfocitele, iar alteori, în situația cu defecte de reactivitate limfocitară, le pot activa. În prima eventualitate medicația antiinflamatoare poate distruge PGE și deci exacerba boala, iar în al doilea caz PGE pot furniza baza de cronicizare a unor boli autoimune (PR, SM) (883).

■ Complexele imune circulante solubile au diferite dimensiuni, conferite de talia imunoglobulinei interesate (IgM > IgG), de gradul de sedimentare (de la 7 S → 22 S) și de componentele plasmatice ce aderă electrostatic și biochimic.

Complexele imune amorsează inflamația. Principalul mecanism al inflamației îl constituie fixarea și activarea complementului (via C_1) și în special fracțiunea C_3, de către aceste complexe. Activarea complementului este cu atît mai puternică cu cît dimensiunea complexului imun este mai mare (un rol preponderent jucîndu-l complexele imune, din fluidul articular, în formarea panusului (mecanism răspunzător al distrugerii cartilagiului) (609). Se asistă la o considerabilă scădere a complementului în fluidul articular. Activarea C_3 (fig. 36) duce la fragmentarea în C_3a și C_3b; C_3b activează C_5—C_7 ducînd la liza antigenului de către $C_{8,9}$. C_3b accelerează sistemul autocatalitic al activării căii properdinei. C_3a, C_5a, C_5b, C_6, C_7 au efecte de leucotoxină (ce atrage neutrofilele în focar), anafilatoxină (ce degranulează mastocitele și eliberează histamina) și SRS-A (slow reactiv substance-anaphilatoxin). C_6 activează trombocitele,

Scanned with OKEN Scanner

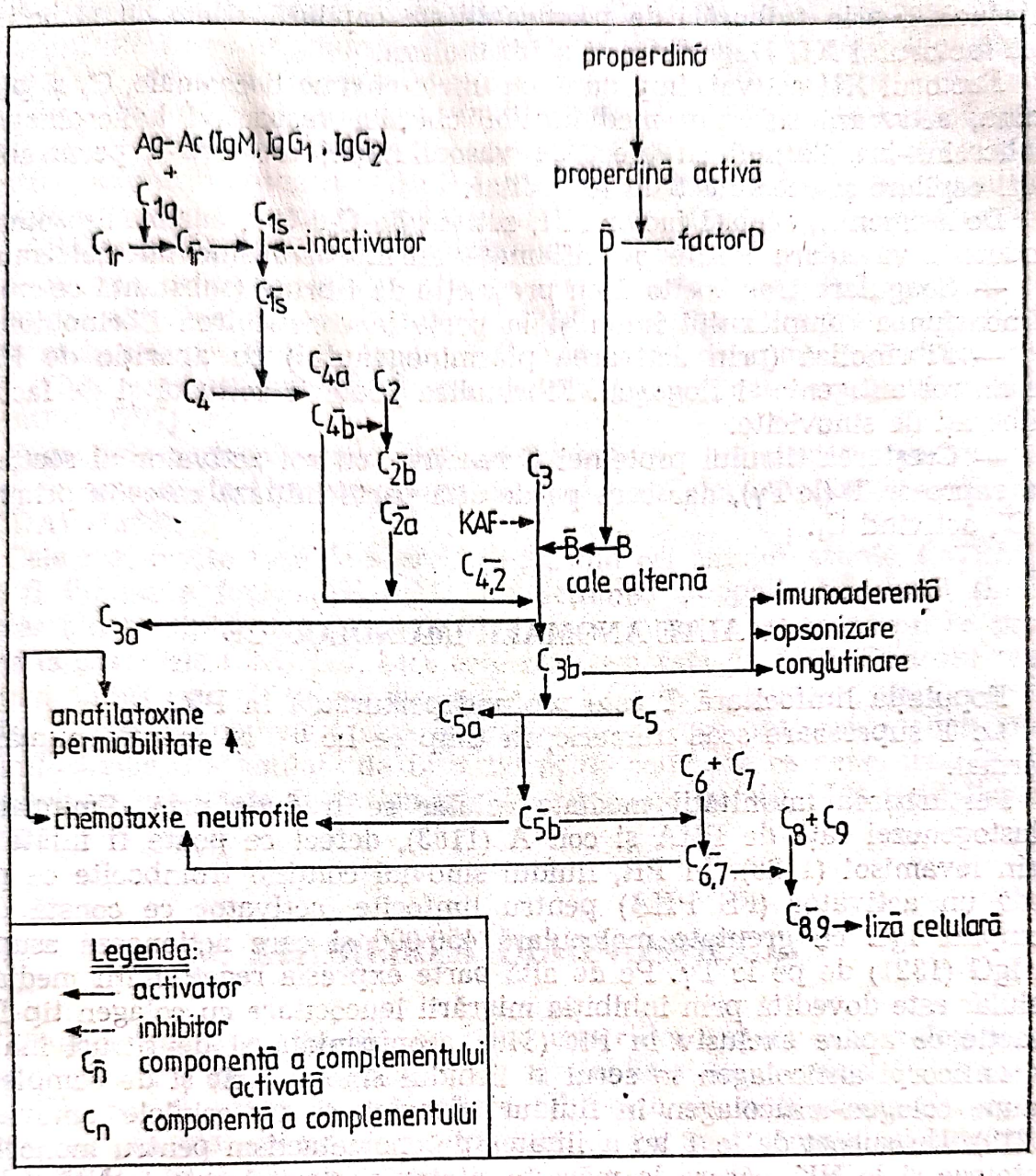


Fig. 36

iar C_3a, C_5a activate, augmentează fibrinoliza și activează factorul XII Hagemann. C_5b, C_6, C_7, C_8, C_9 fragilizează membranele celulare, avînd rol citolitic.

Fixarea și activarea complementului de către complexul imun poate avea loc în mod liber, dar și la nivelul complexelor imune opsonizate și încorporate în interiorul celulelor RA, ca fagosomi (se știe că complementul adsorbit de macrofage, grație receptorului puternic, favorizează endocitoza complexelor imune).

Sub acțiunea complementului activat, acești saci lisosomali se autodistrug deversînd enzime libere și substanțe (ca histamina, activatori ai plasminogenului, SRS-A etc.) toate cu rol în declanșarea și menținerea inflamației. Inflamația enzimatică se traduce prin hidroliza constituienților substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, ducînd la necroza

fibrinoidă, prin tulburări de permeabilitate capilară, edem cît și activarea factorului XII Hagemann și a fibrinolizei.

Factorul XII activat, împreună cu unele enzime lisosomale, C_2 și plasmina, activează sistemul mediatorilor chimici vasoactivi kalicreinogen-kalicreină-bradikinină cu efect de vasodilatație, creștere a permeabilității capilare și chemotactism leucocitar.

De asemenea, același factor XII, activat de C_3a-C_5a, enzime lisosomale, endotelii vasculare lezate și inflamate ale mucoasei sinoviale determină:

— Coagulare trombocitară cu producție de fibrină (substanță ce crește dimensiunea complexului imun și ia parte la constituirea fibrinoidului).

— Fibrinoliză (prin activarea plasminogenului) cu apariție de PDF ce au rol antigenic și flogogen. Fibrinoliza poate fi activată și de factori eliberați de sinovicite.

— Creșterea titrului proteinei C reactive, cu rol activator al sectorului supresor T (lc Tγ), dar care pe de altă parte inițiază cascada primară a C', activînd C_1.

C. ALTE ANOMALII IMUNOLOGICE

Populația limfocitară T este profund perturbată în PR.

Lc T supresoare scad numeric, în timp ce Lc T_h își mențin numărul normal.

Perturbarea imunității mediate celular se traduce prin diminuarea blastogenezei față de PHA și con A (1183), defect ce poate fi înlăturat prin levamisol (1128). În PR, fluidul sinovial conține trombocite ce posedă un activator (FS PHA) pentru limfocite, activator ce constă din complex IgG cu greutate moleculară 450 000 și care acționează asupra R IgG (1321) de pe lc Tγ. Pe de altă parte expresia reactivității mediate celular este dovedită prin inhibiția migrării leucocitare cu colagen tip III, reacție ce apare exclusiv în PR (346), acompaniată și de titruri înalte de anticorpi anticolagen în serul și lichidul sinovial, cît și de complexe imune colagen-anticolagen în fluidul sinovial și în celulele sinoviale (1219). Un subset de lc T au abilitatea de chemotactism pentru monocite autologe și lc NK, cărora le mărește citotoxicitatea. Aceste lc NK (RFc, nerozetînd E, sIg negative) au activitate augmentată în PR și un deosebit rol în CCDA.

Majoritatea bolnavilor au în sinovială limfocite, macrofage, monocite, granulocite în proporții variate. Lc T din fluidul articular pot fi depresate de factori plasmatici.

În PR juvenilă lipsește un subset de lc T, datorită unor anticorpi din ser, selfreactivi față de lc T. Astfel, acești bolnavi deficitari în acest subset de lc T au în schimb un număr crescut de lc secretorii de Ig, existînd o relație între lipsa de reglare imună, și supraproducția de imunoglobuline, respectiv anticorpi anti lc T. Serul acestor bolnavi capătă, prin aceasta, calitatea de reactiv de disecție a diverselor subseturi de lc T normale (1231).

În serul bolnavului cu PR (în special forme severe, ca sindromul Felty) pot fi detectați și anticorpi antinucleari îndreptați față de nucleii granulocitelor umane.

Anticorpii antinucleari, imunoglobuline E, se corelează titrurilor ANA ale celorlalte clone de imunoglobuline. Ig E-ANA are rol important patogenic fiind urmat de reacție de tip I. Dealtfel în PR bazofilele răspund față de ARN, ADN și complexe imune prin eliberare de histamină. S-a constatat că acest răspuns este corelat direct activității bolii (997). Lipsa acestui mecanism patogen în LES face din PR singura boală autoimună a țesutului conjunctiv, cu reacție autoimună de tip I față de componentele ARN și ADN cît și față de complexele imune.

S-au mai constatat în PR prezența de anticorpi antiRNP asociați cu fenomene artritice, Raynaud, miosită (238); a anticorpilor precipitine RNP în formele seropozitive de boală; a titrului înalt de β microglobulină serică (798), ce constituie după unii autori parametrul severității acestei dezordini (797).

Fagocitele mononucleare sînt „activate" în poliartrita reumatoidă, ceea ce are ca efect augmentarea citotoxicității dependente de anticorpi (CCDA) (1363).

Cele mai multe sușe de șoareci (incluzînd cel „nude" atimic, C57BL/6) pot fi induse a forma FR-IgM, sub acțiunea lipopolizaharidului (LPS) extras din S. tiphimurium și S. Minnesota. Acest eveniment nu se produce la șoarecele C3H/HeJ, care este rezistent față de LPS. Factorul reumatoid indus prin LPS reacționează cu IgG de la șoarece, vacă, cobai, capră și om. Inducția FR este expresia sintezei de anticorp, policlonale, a limfocitelor B stimulate de LPS. Se poate conchide că generarea FR la bolnavi cu PR poate fi declanșată de substanțe de tip LPS (Izui-Eisenberg).

V. STABILIREA DIAGNOSTICULUI

Diagnosticul este stabilit pe baza criteriilor clinice, imunologice și morfologice. Pe lîngă criteriile ARA se stabilesc diagnosticul PR/ori exclud PR, pot fi adăugate evidențierea FR prin imunocitoaderență; complementul sinovial scăzut, în comparație cu cel seric normal și prezența de celule RA în fluidul articular.

În PR există corelație între titrurile serologice de autoanticorpi, nivelul proteinemiei, stadiul anatomic, evoluția bolii, VSH. Evoluția bolii este corelată titrurilor serice și parametrilor inflamației, cursul bolii fiind evaluat prin nivelul gamaglobulinemiei serice, titru TFL (titru fotometric latex) (296, 297).

Studiul longitudinal al testării in vitro a funcțiilor lc în PR arată că ameliorarea clinică se asociază ameliorării in vitro a funcțiilor limfocitare (994) și scăderii nivelului seric al beta$_2$-microglobulinemiei. Nivelul β_2 microglobulinei sinoviale este net crescut în PR, comparativ cu alte boli articulare, după cum și raportul acestei globuline sinovie/plasmă este >1 la bolnav comparativ cu cel sănătos (<1). O constatare similară are loc în spondilita anchilozantă.

O metodă de urmărire a evoluției bolilor autoimune ale țesutului conjunctiv, a diferențierii lor cît și a precizării momentului trecerii dintr-o boală în alta s-a realizat prin investigarea prezenței complexelor imune

Scanned with OKEN Scanner

solubile intraarticular și seric. În PR seropozitivă, complexele imune sînt detectate în 75% din cazuri, iar în forma seronegativă în 66%. Concentrația în sinovie este mai ridicată decît în ser, iar valorile sînt mai semnificative în forma seropozitivă. În S. Sharp complexele imune sînt detectate în 88% din cazuri, însă în titru mai scăzut decît în PR și LES. În PR există o corelație între activitatea bolii, funcția splenică și nivelul complexelor imune circulante. Defectul de clearance al eritrocitelor în PR este corelat invers cu funcționalitatea splenică și nivelul complexelor imune circulante.

Tratarea prin ușoară acidifiere duce la creșterea titrului FR din ser și sinovie, atît în PR cît și în vasculita reumatoidă, ceea ce constituie o metodă de a „demasca" factorii reumatoizi „ascunși".

POLIMIOZITA AUTOIMUNĂ (PAI)

Termen operațional incluzînd un complex polimiozitic cu etiologie multifactorială, mecanism patogenic autoimun, substrat morfologic inflamator, simptomatologie pseudomiopatică dureroasă și coafectarea tegumentelor în 2/3 din cazuri cînd poate fi denumită dermatomiozită) Mecanismul patogen autoimun este susținut prin argumente histopatologice, serologice, imunologice, mediate celular, experimentale, clinice și genetice (tabel 24).

TABEL 24

Polimiosita/Dermatomiosita

Histologic	necroză fibrilară, fagocitoză, infiltrate limfoplasmocitare
Electric	traseu miogen (amplitudine scăzută, durată micșorată, unde polifazice, interferență, fibrilație, salve miotonice)
Autoanticorpi antinucleari	↑ 25%
Factor reumatoid	↑ 50%
Fenomen LE pozitiv	ocazional
Asociere cu alte condiții autoimune	↑
Creatină urinară	↑
CK	↑
Globuline α 2 și γ	↑
Complement seric	↓
Transaminaze	↑
Aldolază serică	↓

Scanned with OKEN Scanner

1. Imunohistopatologia este marcată prin modificări miopatice, inflamatorii, atrofice și regenerative. În polimiosita autoimună are loc atît o necroză segmentară a fibrei prin alterări miofibrilare, urmată de fagocitarea sarcoplasmei necrotice de către macrofage, cît și bogate infiltrate limfoplasmohistiocitare perivasculare ori perinecrotice. În formele avansate, adesea atrofia perifasciculară tip T_1 ori T_2 înlocuiește zonele implicate de procesul patologic, iar alteori pot apare modificări regenerative cu caracter organizat.

S-au descris particule virale în nucleii sarcolemali și citoplasma perinucleară amintind virusurile picorna, coxackie și mixovirusuri. Asemenea incluziuni variate fie ar deprima funcția imunologică a sectorului T, fie ar codifica sinteza de neoantigene netolerate de sistemul imun.

2. Datele serologice înregistrează creșterea $\alpha 2$ și γ globulinelor scăderea complementului, prezența de anticorpi multipli și evocă autoimunitatea generalizată, cu poliautoagresiune. Astfel FR este prezent în 50% din cazuri (921), iar factorii antinucleari în 25% (921). Se mai constată prezența celulelor LE, anticorpilor anti ADN și antimiozină, a anticorpilor față de antigene tumorale (în forme asociate cu neoplasm). Antigenul preparat din mioglobulină dă cu serurile polimioziticilor precipitare în 63,6% din cazuri (față de lotul de control sănătoși, ori bolnavi cu LES sau PR unde este zero).

3. Studiile imunității mediate celular arată răspuns blastogenetic al limfocitelor bolnavului față de țesut muscular, iar culturile cu celule musculare ale șobolanului ori fătului uman, sînt distruse în 80% din cazuri prin inoculare cu limfocite de la bolnavi (568, 622, 1119).

Mai mult, aceste observații au fost confirmate prin cercetări ce au cuantificat gradul de citotoxicitate asupra culturilor monostrat de celule mușchi scheletic, tratate cu complexe antigen-anticorp-complement sau cu celule imune (24).

4. Modelele experimentate: prin tehnici imunologice s-au indus unor animale sindrom asemănător PAI umane.

a) Cobaiul imunizat cu omogenat de mușchi xenogenic (emulsionat în ACF) în injecții repetate la 2—4 săptămîni, timp de 3 luni, capătă leziuni histologice similare celor prezente în polimiozita autoimună umană.

Autoanticorpii serici anti-mușchi scheletic, la cobaiul imunizat, pot fi demonstrați prin RFC și difuziune în gel. Imunofluorescența indirectă a constatat aceleași modele de reacție ca și în miastenie. S-au colorat atît striațiile musculare cît și citoplasma celulelor mioide timice. Există un factor în serul cobaiului imunizat cu țesut muscular, care stimulează monostratul de macrofage, inducîndu-le abilitatea de a ingera țesut muscular scheletal. Capacitatea macrofagelor sensibilizate pasiv, în producerea miozitei experimentale, sugerează mecanismul imun de tip VI. Determinismul autoagresiunii în această condiție autoimună îl constituie o reacție imună, în care leziunile sînt consecutive unui mecanism imun de tip mediat celular dependent de anticorpi.

b) Șobolanul imunizat cu extract de mușchi xenoalogenic face miozită experimentală asemănătoare polimiozitei umane. Limfocitele șobolanilor bolnavi distrug culturi în monostrat de celule musculare de șobolani, în timp ce serul bolnav nu induce agresivitate.

Scanned with OKEN Scanner

Testele cutanate cu țesut muscular la animalul îmbolnăvit sînt pozitive, iar boala se transferă prin limfocite ale șobolanului cu miozită experimentală. Limfocitele animalelor imunizate cu mușchi pot fi stimulate in vivo prin proteină musculară autologă.

c) La iepure, injectarea de antiser heterolog față de mușchiul de iepure, realizează miozita prin proces de tip II. Limfocitele bolnavului cu PAI sînt stimulate de țesut muscular și distrug culturile de mușchi scheletici, iar în prezența mușchiului animal și uman s-a observat inhibiția migrației leucocitare.

Experiențele în vitro cu limfocitele de la bolnavii cu PAI ori de la modelul animal sînt compatibile cu conceptul că în patogenia PAI joacă rol atît mecanismul imun de tip IV cît și VI.

5. Datele clinice oferă o serie de particularități, care considerate din punct de vedere al patogeniei autoimune, permit pe de o parte o clarificare a aspectului proteiform al prezentării ca forme clinice și în același timp o reconsiderare a schematismului artificial al clasificărilor cunoscute pînă în prezent.

Din capul locului PAI se prezintă ca o boală de poliautoagresiune în care evoluția este neprevăzută din cauza prinderilor în procesul autoimun generalizat a tot mai multor sectoare ale selfului, cu încadrare spre constelația țesutului conjunctiv.

Astfel, PAI poate constitui momentul inițial al bolii, meritînd în această fază încadrarea de formă primitivă tip A, sau α. Boala evoluează ca atare, ori spre momente cu prindere autoimună a altor țesuturi ori organe. Alteori apare în urma altor boli autoimune, ca polimiozită de escortă, de tip B gr. II, III, IV sau B-γ. Poate apare secundară în lupusul eritematos, sclerodermie, periarterită nodoasă, sindrom Sjögren, sindrom Werner, meta ori paraneoplazie (α WFV) (15%), vitiligo, sindrom Raynaud etc.

Faptul extrem de important, ce trebuie subliniat, este că în 2/3 din cazuri, polimiozita evoluează cu manifestări cutaneo-mucoase, căpătînd denumirea clasică de dermatomiozită.

Ca mod de declanșare, boala se poate instala acut (cu dureri, erupții, tumefiere, induratia maselor musculare, febră), ori cronic cu slăbiciune musculară și mialgii distribuite rizomelic, disfagie, sindrom de reumatism polimiozitic, subfebrilitate, manifestări viscerale. Acest tip cronic are evoluție fluctuentă, în puseuri succesive din ce în ce mai grave, alternînd cu perioade de quasiremisiuni.

Perioadale active de boală sînt caracterizate prin creșterea serică a aldolazei, acidului lactic, creatinofosfokinazei și transaminazelor, iar urinar prin augmentarea creatinei. Electromiograma realizează traseu miogen caracterizat prin potențiale ale unității motorii cu amplitudine scăzută (<500 mμ), durată micșorată (1—3 ms), incidență crescută a undelor polifazice cu potențial de acțiune frecventă și traseu de interferență. Ca urmare a unei neuropatii minore terminale, ca în denervare, la relaxarea completă a mușchiului se obține potențial de fibrilație cu durata scurtă (1—1,5 ms), cu amplitudine în jur de 100 μV și repetare în succesiuni regulate cu frecvență de 2—30/s. Iritabilitatea fibrelor afectate poate determina trenuri de descărcări în „salve miotonice" cu acti-

vitate repetitivă, constituite din potenţiale cu frecvenţă rapidă (40—80/s), provocate prin stimularea mecanică a muşchiului.

Ipoteza mecanismului autoimun cu poliautoagresiune, probabil prin pierderea toleranţei imunitare este îndreptăţită şi se bazează pe:

- Asocierea cu alte dezordini autoimune (boli, autoanticorpi multipli).
- Posibilitatea trecerii în forme de boli autoimune mai complexe.
- Prevalenţa de sex (F/B=2/1).
- Obţinerea de modele experimentale animale prin tehnici imunologice.
- Infiltrate limfoplasmocitare perivasculare şi perifibrilare.
- Concomitenţa particulelor virale cu anticorpi antinucleari.
- Prezenţa imunoglobulinelor şi complementului la nivel lezional cu scădere a complementului seric.
- Experimente in vitro ce atestă rolul patogen al limfocitelor bolnavului atît în imunitatea mediată celular cît şi în cea humorală.
- Răspunsul favorabil la medicaţia cortizonică şi imunosupresivă.

Evident, se pot adăuga mecanisme declanşate de factori exogeni (virusuri, agenţi fizici, chimici ori medicamentoşi), ce acţionează într-un organism determinat genetic, cu sector imunologic T defectiv, ce va tolera antigene ale nonselfului ori le va permite activitate haptenică faţă de constituienţii proprii, cu rol de cărăuş.

VIII. AUTOIMUNITATEA PLURICONSTELATIVĂ

SINDROMUL SJÖGREN (SS)

Este o boală autoimună inflamatorie cronică prevalentă la femei, constînd dintr-un spectru larg clinic și histopatologic, cuprins de la infiltrația limfocitară a glandelor exocrine (în special lacrimale și salivare), pînă la procese întinse limfoproliferative (42, 124, 718). Dacă tabloul clinic este dominat de tumefierea recurentă a parotidelor și diminuarea secreției bucoconjunctivale („sindrom sicca") mecanismul autoimun se exprimă prin autoanticorpi antiduct salivar, frecventă asociere cu alte condiții autoimune din constelația țesutului conjunctiv (PR, LES etc.) și patologie imună de tip III prin complexe imunologice (718, 124, 42). (tabel 25).

TABEL 25

Sindrom Sjögren

Clinic	Xerostomie, polidipsie, uscăciunea ochilor
Histologic	limfoproliferație în regiunile salivară și cervicală
Autoanticorpi: — specifici organ	antiduct salivar ↑ 80% antitiroidieni ↑ 45% anticelulă gastrică ↑ 4%
— nespecifici organ	Antinucleari ↑ 50% Factor reumatoid ↑ 50%

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul Sjögren este o boală autoimună ce ocupă o poziție unică, prin aceea că prezintă trăsături imunologice atît din grupa bolilor autoimune cu autoanticorpi specifici de organ (anticorpi față de ductul salivar, antitiroidieni, anticelulă gastrică), asociere cu BAIT, cît și cu alte boli autoimune sau autoanticorpi nespecifici de organ, de tipul PR, LES etc.

Clinic se caracterizează prin uscăciunea gurii, xerostomie, polidipsie, carii dentare multiple, uscăciunea ochilor și lipsa lacrimilor (test Schirmer). Suprainfecțiile cu Candida realizează frecvent cheilita angulară.

Apariția bolii este corelată unei gene specifice ale CMH (718, 892), HLA B8 (842).

Sialoadenita autoimună experimentală (SAE) s-a obținut la șobolan prin imunizare cu glandă submaxilară alogenă emulsionată în AFC. Se caracterizează prin pierdere de acini și ducte, infiltrate limfocitare și ducte nediferențiate (1164).

Marea majoritate a lc sînt de tip B, iar puținele lc T se găsesc periductal (683).

În S. Sjögren pe lc B se găsesc două antigene distincte și neînrudite genetic, ce par a fi similare cu antigenele Ia, codificate de genele care determină această boală (221).

În S.S. se găsesc anticorpi precipitanți atît anti SSA cît și anti SSB (27) și glomerulonefrite prin complexe imune (891).

IMUNOHISTOPATOLOGIE

Sindromul Sjögren se prezintă ca un larg spectru limfoproliferativ, limitat la un capăt doar la cîțiva foliculi limfoizi primari, în jurul ductelor salivare principale, iar la celălalt capăt cu infiltrații limfoide întinse, renale și pulmonare și modificări pseudolimfomatoase ganglionare cervicale. Modificările inflitrative limforeticulare se asociază cu variate grade de fibroză, cu atrofie a acinilor glandulari și ductelor interlobare, proliferări mioepiteliale și degenerescență hialină, în totalitate nealterînd arhitectonica glandulară. Există o frecventă incidență a vasculitei, miozitei, nevritei și glomerulonefritei (124, 626). Tabloul imunologic humoral și mediat celular se caracterizează prin:

1. Autoanticorpi serici organ specifici: antiduct salivar (>50%), antitiroidieni (⩾45%), anticelulă gastrică parietală (⩾24%).

2. Autoanticorpi serici nespecifici organ: FAN: 50% (atît tipul „omogen“ cît mai ales cel „pestriț“), față de antigenul SS-B (nuclear extractibil) și Ha (13, 28); precipitanți: 30% (anti SjD, anti SjT, anti-Lup); FR: 88%. Încidența înaltă a factorilor reumatoizi sugerează o legătură directă a acestora cu modificările glandulare.

3. Valori înalte ale β microglobulinemiei serice (38%), în special la vîrstnici și la cei cu valori înalte FAN (1238).

4. Implicarea sistemului lacrimal se traduce prin scăderea lizozomului în lacrimi (1238).

Scanned with OKEN Scanner

În salivă se constată creşterea imunoglobulinelor M>A>G.

Bolnavii cu infiltraţii nodulare limfoplasmocitare, ale glandei salivare, prezintă în salivă IgM. *IgM salivară* este criteriul major de diagnostic al S. Sjögren.

Nu există corelaţie între concentraţia Ig salivare şi serice, în schimb se constată o relaţie liniară între nivelul IgM salivare, numărul de imunocite IgM şi datele histoclinice, ceea ce demonstrează că IgM este sintetizată la acest nivel (438, 842).

5. Răspunsul deteriorat la PHA a lc T semnifică pe de o parte perturbaţiile sectorului T, iar pe de altă parte implicarea unei gene a CMH-tip HLA B_8 (317).

ÎMBĂTRÎNIREA

Îmbătrînirea este totalitatea modificărilor ce apar în organismul viu de-a lungul timpului şi care conduc inexorabil la deteriorare funcţională şi moarte. Apare ca o însumare totală a îmbătrînirii celulelor, cu descreştere progresivă a capacităţii lor de a supravieţui stimulilor.

A fost considerată, cînd consecinţă a încetării creşterii celulare, cînd declin funcţional celular.

Îmbătrînirea poate fi considerată ca un fenomen rezultînd din deteriorarea mecanismelor ce menţin toleranţa imunologică faţă de self. Şi în condiţia îmbătrînirii, autoimunitatea poate fi generată prin aceleaşi mecanisme ca în boala de poliautoagresiune, cu atît mai mult cu cît ele sînt favorizate în procesul de înaintare a timpului.

Procesul de îmbătrînire măreşte progresiv probabilitatea de apariţie atît a neoantigenelor (ca urmare a atacurilor repetate în timp asupra organismului), cît şi a dezvelirii autoantigenelor sechestrate, dar mai ales a proceselor mutaţionale spontane secvenţiale la nivelul limfocitului stem, ce survin cu rată constantă în timp.

Spre deosebire de alte teorii exogene şi endogene, în care procesul este centrat în interiorul celulei, în conformitate cu teoria autoimună, procesul îmbătrînirii rezultă în urma relaţiilor dintre celule, centrala răspunzătoare fiind sistemul limfoimunitar. Astfel, sistemul limfoid în viaţa embrionară ar promova morfogeneza, la adult apărarea, iar la bătrîni distrugerea propriului organism.

I. MODIFICĂRI ANTIGENICE ALE SELFULUI

În legătură cu îmbătrînirea au loc prin trei mecanisme:

1. **Mutaţii somatice** la nivelul ţesuturilor, favorizate de iradiere, substanţe chimice, modificări de mediu. S-au constatat, apariţia de celule

OI la cei din sistemul AII, cît şi anomalii cromosomiale în zone regenerative hepatice.

Incidenţa acestor aberaţii celulare creşte cu vîrsta iar mutaţiile apar secvenţial la nivelul ADN, ARN, proteine. Noile proteine capătă caracter de:

2. **Neoantigene.** — Asemenea neoantigene pot apare şi în urma leziunilor tisulare determinate de microorganisme ori substanţe chimice.

3. **Desechestrarea** unor autoantigene în urma traumatismelor ori îmbolnăvirilor, cu eliberare de antigene normal inaccesibile, generatoare astfel de anticorpi (Tiroidita Hashimoto, Endoftalmia facogenetică etc.).

II. MODIFICĂRILE ANTICORPILOR ÎN ÎMBĂTRÎNIRE

1. Imunocompetenţa suferă un declin, în pas cu trecerea anilor, atît la om (1007, 1100, 1279, 502, 1068, 503, 587, 665) cît şi la animale (666, 664). Acest declin a fost corelat cu înalta incidenţă a autoanticorpilor la subpopulaţia vîrstnică (87) şi ca un corolar, se consideră că răspunsul autoimun poate fi prevenit prin lc T supresoare, subset celular deficient la unele suşe de şoareci vîrstnici (693, 87, 24, 1175). Se constată că sînt populaţii de limfocite care activate de con A suprimă producerea de imunoglobuline de către lc B secretorii (CFA) (pag. 81).

Există un declin cu vîrsta al activităţii supresoare a lc T activate de con A. Ceea ce este demn de relevat este că declinul cu vîrsta al Ig E este mult mai şters decît în cazul IgG şi M (415). Aşadar, deteriorarea supravegherii imunologice la vîrstnici poate fi explicată prin scăderea ratei de transformare a limfocitelor T în prezenţa con A.

2. Reacţiile autoimune cresc progresiv cu vîrsta şi în urma modificărilor în moleculele imunoglobulinelor — autoanticorpi. Asemenea autoanticorpi dirijaţi faţă de gamaglobulina denaturată poate cauza leziuni de tip reumatoid.

3. Se ştie că odată cu înaintarea în vîrstă sistemul limfoid imunologic suferă o deteriorare, manifestată atît la nivelul sectorului T cît şi B cu scăderea răspunsului de anticorpi faţă de nonself. Dacă într-un asemenea recipient cu debilitate imunologică, apar situaţii de limfocite patologice prin procese mutaţionale, ori induse viral, asemenea celule limfoide într-o gazdă deficitară se pot comporta agresiv, generînd situaţii de reacţie grefă versus gazdă sau HvG analoge bolii „runt". Unul din efecte ar fi apariţia de anticorpi secretaţi de aceste limfocite aberante faţă de self.

O asemenea situaţie este analogă în progeria, condiţie similară bolii „runt", în care limfocitele mature ar juca rolul de donor în r.GvH, la o gazdă imatură imunologic. Boala se întovărăşeşte de semne de senescenţă precoce (scădere ponderală, atrofie cutanată, leziuni aterosclerotice), cu moarte în prima decadă a vieţii. Progeria ar putea fi considerată aşadar ca un model natural uman al îmbătrînirii.

4. Mutaţii secvenţiale în limfocitele stem medulare, al căror număr creşte cu vîrsta, pot conduce la clone de limfocite aberante, antiself.

Scanned with OKEN Scanner

5. Combinația anticorpilor cu antigenele poate actualiza potențiale antigenice ale gazdei, în urma modificărilor structurale ale selfului.

6. Anticorpii eliberați față de antigene nonself ce prezintă determinante comune cu selful pot crossreacționa cu selful, ducînd la leziuni autoagresive.

7. Substanțe ale nonselfului cu caracter de haptenă pot să se combine cu cărăuși proteici ai selfului, cîștigînd valoare neoantigenică, cu elaborare de autoanticorpi.

8. Complexe circulante solubile antigen-anticorp pot juca rol important în îmbătrînire, cauzînd injurii la nivelul membranei bazale. Continua circulație a acestor complexe (în special la gazda cu sector T deficitar în ceea ce privește clearance-ul imunitar) constituie un bombardament constant sistemic, cu leziuni ce se acumulează în timp și degenerări de tip fibrinoid, dar mai ales amiloid, caracteristice îmbătrînirii.

Severitatea nefropatiei glomerulare crește odată cu îmbătrînirea, fapt atestat prin fixarea crescută a complexelor imune și a C1q la nivel glomerular.

9. Potențialul formator de anticorpi la șoarecele vîrstnic, după o primă imunizare este net scăzută față de cel tînăr (795).

Răspunsul imun primar diminuat la șoarecele bătrîn este reflectat morfologic prin reactivitatea scăzută a unor organe limfatice atrofice.

În schimb, anticorposinteza după stimul antigenic secundar este intensă, ceea ce se traduce printre altele prin hiperplazie intensă reticulară la nivel splenic și ganglionar, cu centri germinativi puternici, cu abundență plasmocitară.

Astfel, organele limfatice ale bătrînului pot fi activate prin stimul antigenic secundar. Slaba reactivitate la vîrsta înaintată nu se datorează astfel lipsei celulelor imunocompetente ci unui mecanism imunologic dereglat ce nu realizează imunizarea primară.

III. RĂSPUNSUL IMUN

Suferă un declin de-a lungul anilor, atît în ceea ce privește imunitatea celular mediată, cît și cea humorală (în special IgG).

Paralel cu răspunsul imun față de nonself ce se deteriorează progresiv, toleranța imună față de self se pierde odată cu înaintarea în vîrstă, asistînd la nivele ridicate de autoanticorpi (FR, FAN, AAA etc.).

După 60 ani, un bărbat din trei și o femeie din două posedă unul, ori mai mulți autoanticorpi. Cu timpul asocierile de autoanticorpi cresc, formînd constelații autoimune analoge celor din patologia autoimună a adultului.

Cel mai frecvent se asistă la asocierea de anticorpi tiroidieni și celule parietale gastrice (261, 566).

Prezența autoanticorpilor coincide frecvent cu alterări cardiovasculare. Adesea autoanticorpii coincid ori preced bolii autoimune.

Scanned with OKEN Scanner

IV. SLĂBIREA MECANISMELOR TOLERANȚEI IMUNOLOGICE CU VÎRSTA ȘI ÎMBĂTRÎNIREA

Baza etiologică a poliautoagresiunii, cu variate dezordini conjunctive ori organice și autoanticorpi multipli o constituie slăbirea toleranței imunologice. Un număr de factori interni (mutații somatice la nivelul lc stem) cît și externi de mediu, acționează de-a lungul vieții alterînd mecanismul selftoleranței, cu elaborare de clone aberante de limfocite și poliautoagresiune.

Mecanismele toleranței imunologice au fost analizate în diverse sisteme experimentale. De o largă utilizare a fost cel al lui Dresser, în care toleranța specifică s-a indus cu o singură injectare a unei mici cantități de antigen tolerogen la animalul de experiență (șoarece).

În inducerea toleranței s-au remarcat diferențe de la specie la specie. Liniile de șoareci NZB, SJL, BALB/c dezvoltă spontan o boală autoimună ori neoplazia și sînt rezistente la inducerea toleranței.

S-a demonstrat experimental la șoarecii C_{57}, BL/6, DBA/1, A/J (565) că inducerea toleranței imune față de antigene T dependente este strîns legată de vîrsta animalului. S-a concluzionat că rezistența tolerogenă reflectă îmbătrînirea imunologică care progresează, mai încet ori repede, depinzînd de linia de șoarece, sau cu alte cuvinte de determinismul genetic (414). Splenocitele șoarecelui NZB vîrstnic s-au dovedit apte a mări rezistența la inducerea toleranței imune, întrucît inoculate unui recipient singenic tînăr determină accelerarea dezvoltării condițiilor autoimune și cu atît mai mult cu cît acesta primise anterior, ser antilimfocitar (412, 460).

Totuși transferul de timocite și splenocite tinere singenice în recipientul vîrstnic B/W. F1 nu influențează imunoreglarea și dezvoltarea manifestărilor autoimune.

Rezistența la inducerea toleranței la șoarece DDD față de IgG umane, este determinată de un pool de lc T necirculante, cu homing splenic, similar celui cu lc necirculante ale șoarecelui NZB vîrstnic. Studierea cauzei rezistenței la inducere a toleranței acestor splenocite T a dus la concluzia că ea depinde de vîrsta mediului timic. Mediul timic este așadar răspunzător de generarea lc T rezistente tolerogen, din precursorii medulari ai lc pretimice T.

Mediul tînăr timic întîrzie apariția acestor celule ce induc rezistență la toleranță, în timp ce îmbătrînirea acestui mediu o favorizează.

Cu vîrsta, așadar, epiteliul timic îmbătrînind, capătă capacitatea de a acționa asupra precursorilor lc T ducînd la generare de lc T rezistente la toleranță, cu homing preferențial splina.

Mai mult, timocitele în mediu de culturi cu celule epiteliale timice de 6 luni dezvoltă în recipient leucemie, ceea ce nu se întîmplă cînd celulele timice au vîrsta de 1 lună. Faptul că morfologia epiteliului timic la șoarecele NZB se modifică imediat postnatum, astfel că el capătă precoce această calitate „de îmbătrînire", care precede anomaliile imunologice (566). Diversele grade de rezistență la toleranță imună în ordine descrescîndă: lc B medulare > timocite > splenocite ≫ adenocite.

Studiile efectuate pe șoarecele negru NZ, cu boală autoimună letală,

au constatat precesiunea anticorpilor antitimus în procent de 100% față de toate celelalte manifestări autoimune. Aceste date coroborate și cu alte situații pe modele animale autoimune au condus la concluzia că pentru inițierea autoimunității generalizate (poliautoagresiunea) este necesară prezența de lc T antitimus, înainte ca funcția timusului de a genera noi celule timice (în cazul de față cu proprietate antiself) să fie deteriorate de îmbătrînire. Procesul îmbătrînirii succede astfel autoimunitatea, putîndu-se afirma că nu îmbătrînirea acompaniază condiții autoimune, ci situațiile autoimune conduc la îmbătrînire.

Așadar, se poate conchide că deteriorarea progresivă a sistemului imun, cu înaintarea în vîrstă la om și animal (832, 647) este acompaniată de o explozie de manifestări autoimune (833) sub formă de autoanticorpi; lc T și macrofage infiltrează și distrug organele țintă, rezultînd analogii cu r.GvH, cu declin al reglării imune și slăbire a discriminării selfului de nonself, realizînd în totalitate o rupere a contactului homeostatic al selftoleranței (1348).

S-au făcut studii cu un mitogen activator policlonal B, LPS (lipopolizaharid de E coli).

Activarea policlonală interesează toate tipurile de lc B, neținînd seama de prezența ori absența lc T, chiar în cazul antigenelor T independente.

După cum s-a mai spus (pag. 99, 110) multe stări de toleranță sînt forme de toleranță de „zonă joasă", zonă care se menține grație lc T (21, 23, 215).

Dacă este înlăturat nivelul imun T (23) orice lc B este capabil a produce anticorpi. LPS poate arăta potențialul producerii de anticorpi al lc B. Astfel s-a constatat că șoarecele NZB vîrstnic elaborează mai mulți anticorpi, la fel ca cel tînăr pretratat cu cyclophosfamidă, semnificînd, nu că șoarecele bătrîn are mai multe lc B, ci că și le poate exprima.

Autoimunitatea și îmbătrînirea se găsesc răspîndite pe un vast domeniu zoologic (1347).

Odată cu înaintarea în vîrstă se asistă la un declin al imunității celulare și al activității anticorpilor, dependente respectiv de limfocitele T, B.

1) Limfocitele T: Se reduc moderat cele ce rozetează E și sînt detectate cu ser anti-HTLA.

Cresc semnificativ limfocitele T mature (rozetare rapidă E).

2) Limfocitele B. Cresc numeric cele dotate cu Ig de suprafață. Scad net cele ce rozetează EAC.

Celulele cu receptor Fc (rozetare EA) sînt nemodificate.

S-a constatat că activitatea fosfatazei acide este stimulată de PHA.

La bătrîni stimulul crește în prima oră și diminuă net în următoarele 4 ore.

Se pot aduce următoarele argumente în favoarea considerării îmbătrînirii ca fenomen autoimun generalizat, cu evoluție blîndă și prelungită:

■ Chalone ale splenocitelor șoarecilor normali și NZB tînăr, determină supresia răspunsului proliferativ al splenocitelor T și B la mitogenele respective, în timp ce chalonele splenocitelor șoarecelui NZB vîrstnic nu pot suprima acest răspuns.

Acest eveniment pare a juca un rol determinant în perturbația controlului feedback negativ asupra răspunsului imun cu contribuție esențială în patogenia bolii autoimune (62).

Scanned with OKEN Scanner

■ Creşte nivelul titrului de gamaglobuline şi de complexe imune circulante, funcţie de vîrstă, deşi abilitatea elaborării de anticorpi antinonself scade în acelaşi ritm.

■ Depunerea de gamaglobulină denaturată şi de complexe imune în ţesuturi este progresivă cu înaintarea în vîrstă, iar depozitele de amiloid pot fi considerate ca o dezordine a bătrîneţii atît la om cît şi la animal. Amiloidaza poate fi provocată prin parabioză la hamsteri cu loci minori de histoincompatibilitate cît şi prin injectare de celule medulare alogene la şoareci iradiaţi.

■ Grăbirea procesului de îmbătrînire s-a realizat experimental pe modele de autoimunitate: parabioza între animale ce se deosebesc prin loci minori de histoincompatibilitate, duce atît la îmbătrînire precoce cît şi la apariţia de tumori, în special limfoame.

■ Sistemul limfoid central suferă de-a lungul anilor o importantă remaniere: atrofie progresivă a timusului şi ganglionilor (în special zona corticală), creştere a indicelui splenic (cu antigere a unui maxim între 50—60 ani), situaţie asemănătoare celei întîlnite în boala „runt". Pe de altă parte se constată acumulare de limfocite în organele faţă de care au predilecţie atacurile autoagresive (glande endocrine, plămîn, ţesut conjunctiv). Hipertrofia centrilor germinativi cu infiltraţie bogată limfoplasmocitară este o dovadă a ambalării sectorului limfocitelor B.

În măduva osoasă apare o modificare vizibilă a mărimii şi numărului de foliculi, realizîndu-se aspecte asemănătoare reticulozei limfoplasmocitare, din stadiile II, III (1300) ale autoagresiunii.

Declinul răspunsului imun în îmbătrînire este atît cantitativ cît şi funcţional, datorîndu-se deficitului sectorului limfocitelor T, cu implicaţii majore asupra imunităţii celular mediate, cît şi humorale, prin perturbarea cooperaţiei T—B.

Deficitul populaţiei de lc T este atît cantitativ cît şi calitativ. Evaluarea diminuării cantitative prin rozetare E, rozetare E activă, arată că deficitul T este mai marcat pentru setul imatur şi nesemnificativ pentru limfocitele T memorie.

Acest lucru explică de ce la bătrîni răspunsul imun secundar nu este modificat, în schimb primoimunizarea este mult afectată, conferind prin asta sensibilitatea crescută la infecţii.

Scăderea numerică a limfocitelor Tμ şi calitativă a limfocitelor Tγ, în special la femeile vîrstnice (498) şi diminuarea semnificativă a setului de limfocite T ce autorozetează (525), se traduc prin:

a) Alterări ale testelor cutanate de HI, ale blastogenezei in vitro faţă de mitogene şi ale citotoxicităţii. Scăderea capacităţii de citotoxicitate duce la aspecte patologice ale supravegherii imunologice, printre care clearance defectuos faţă de celule alogene, cu pericolul instalării reacţiei GvH. Fragilizarea subpopulaţiei supresoare (lc Tγ) se traduce prin diminuarea răspunsului faţă de con A şi se accentuează prin creşterea titrului de complexe imune circulante care blochează celulele cu receptor Fc.

b) Cooperarea T-B este perturbată în urma modificărilor cantitative şi calitative ale seturilor limfocitare T, consecutiv cărora are loc ambalarea limfocitară B, cu hiperreactivitate, răspunsuri anormale de tip policlonal şi autoimun, cu scăderea amplitudinii răspunsurilor imune normale.

Scanned with OKEN Scanner

6. În timp ce populația de lc B este în creștere (ca urmare a prezenței foliculilor limfatici cu centri germinativi în special medulari) (proporția de celule EA CFR scade atestînd că la vîrstnici diminuă precursorii purtători de receptori C și care formează rozete.

7. Incidența autoanticorpilor multipli și a bolilor autoimune crește cu vîrsta atît la om cît și la animalele ce dezvoltă spontan autoimunitate. Autoanticorpii sînt mai des întîlniți și în titruri mai înalte la femeile în vîrstă.

S-a constatat că prezența de autoanticorpi are loc în special în situații cu limfocite T defectuoase ce răspund slab la mitogene.

Astfel autoanticorpii antitiroidieni devin o expresie a îmbătrînirii iar apariția bolilor autoimune: diabet zaharat (13% din populația peste 75 ani), poliarterită de tip proliferativ (la 20% din adulții nediabetici de peste 50 ani) (1347), amiloidoza senilă, condiții diverse autoimune (1111, 1153), ateroscleroză, se corelează cu modelul animal (șobolani) unde poliarteritele sînt rare la vîrsta sub 500 zile, ajungînd pînă la 70% la cei de 800 zile.

8) La nivelul celulei stem se constată o diminuare a capacității de expansiune clonală (525), ce merge paralel cu vîrsta, precum și a migrării spre timus.

9) Involuția timică este generatoarea creșterii nivelului de limfocite imature, ceea ce ar explica incidența crescută, la bătrîni, a leucemiei acute.

10) Răspunsul imun defectuos, în îmbătrînire, poate ține de factori humorali (absența unor factori esențiali în elaborarea răspunsului imun, titru înalt de complexe imune), ori de un deficit limfocitar hormonodependent. Astfel concentrația intracelulară de 3′5′GMP (mesager hormonodependent cu rol în transformarea blastică limfocitară) este scăzută la nivelul limfocitului vîrstnicului (1023).

Emergența autoimunității este condiționată de marcantul declin limfocitar T. Consecințele acestui declin limfocitar T sînt:

■ Deteriorarea activității antivirale, consecutiv, persistența virusurilor în organism duce fie la generare de neoantigene, fie la condiții oncogene.

■ Deficit al lc T supresoare, ce antrenează ambalarea populației limfocitare B reactive, explicînd pe de o parte diminuarea răspunsurilor normale în anticorpi (cooperarea T—B insuficientă), fie răspunsuri aberante antiself de tip policlonal (lc B cu zonă joasă a toleranței).

Prevalența specifică pe grupe de vîrstă pentru încărunțire este concordantă cu ipoteza autoimună a pierderii toleranței imunitare (170). Clonul interzis, în cauză, pare a fi inițiat de 4 evenimente independente întîmplătoare de tipul mutației somatice secvențiale în limfocitele stem (169), ducînd la pierderea toleranței imunitare.

Teoria autoimună a toleranței perturbate combină în cazul îmbătrînirii caracteristicile evenimentelor aleatorii cu cele programate, cronometrate de un plan intern, asemănător unui ceasornic (169), încît emergența unei condiții autoagresive la o persoană predispusă genetic poate fi împărțită în două faze:

Scanned with OKEN Scanner

1. Inițierea implicînd mutații somatice, cu o rată constantă de-a lungul existenței.

2. Progresiune: fenomen secvențial. Factorii accidentali de mediu pot accelera această fază împingînd-o fie spre primii ani ai vieții realizînd sindromul Hutchinson—Gilford, fie putînd-o întîrzia prin măsuri terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

IX. CONSTELAȚIA CORD-VASE

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT (RAA)

Reumatismul articular acut este o boală specific umană, consecința infecției cu streptococi β hemolitici, grup A, cu mecanism patogen autoimun prin anticorpi crossreactanți, complexe imune și neoantigene, cu substrat morfologic nodulul Aschoff, caracterizată clinic prin evoluție recurentă, manifestări inflamatorii febrile, articulare reversibile și deteriorări cardiace adesea ireversibile (tabel 26).

TABEL 26

Reumatism articular acut

Clinic	cardită, poliartrită, coree, eritem marginal, noduli subcutanați, febră, modificări ECG (pR ↑)
VSH	↑
Proteină C reactivă	↑
Leucocite	↑
ASLO	↑
Etiologie	Streptococ β hemolitic A
Autoanticorpi	Tip Le (a) anticord ↑ 80%

Absența unui model animal natural ori experimental al bolii, a fost contrabalansată însă de obținerea datelor prin studii multidirecționale imunohistopatologice (de necropsie, ori aduse de chirurgia cardiacă), serologice, bacteriologice, genetice și statistice.

Scanned with OKEN Scanner

Există o serie de caracteristici ale reumatismului articular acut care, cunoscute și sistematizate, fac posibilă înțelegerea mecanismului patogen al unei boli în care, în egală măsură endogenul și exogenul își spun cuvîntul, întîlnindu-se ambele în aria autoimunității.

Ceea ce frapează în primul rînd pe clinician este aspectul sistemic al bolii, al interesării mai multor țesuturi (articulații, cord, piele, țesut subcutanat, sistem nervos, ficat, rinichi etc.). Criteriile majore de diagnostic ARA sînt: cardita, poliartrita, coreea, eritemul marginal și nodulii subcutanați. În al doilea rînd e remarcabil contrastul între caracterul tranzitoriu al prinderii articulațiilor și diverselor sisteme și organe și tendința de a produce injurii permanente cardiace. Criteriile minore sînt: antecedente de RAA, evidența valvulopatiei reumatismale, artralgii cu impotență articulară, febră, modificări ECG (PQ ↑) VSH ↑, proteină C reativă și leucocitoză. În al treilea rînd, constant este caracterul progresiv al bolii în puseuri succesive, fiecare lăsînd cordul tot mai alterat. Progresiva deteriorare cardiacă poate avea loc în absența unor semne clinice de recădere, așa după cum o dovedesc examenele histologice ale proceselor operatorii de chirurgie cardiacă, încît o primă concluzie este aceea că focalizarea bolii este cordul și tot în această direcție trebuie să fie centrate și complexele investigări clinice și paraclinice, cu sancțiunea terapeutică respectivă. Astfel, pot fi considerate improprii atît denumirea bolii cît și acordarea priorității factorilor exogeni (criteriul obligator ARA fiind dovedirea infecției streptococice). Factorii exogeni, în speță streptococul hemolitic β grup A nu constituie decît trigger-ul care declanșează într-un recipient verigile unei ecuații imunologice prestabilite. Că astfel stau lucrurile, vin observațiile care frapează în primul rînd pe imunohistopatolog.

Nodulul Aschoff, substratul morfologic al bolii, prezent exclusiv la nivelul cordului (deci localizarea principală a bolii), în țesutul conjunctiv miocardic, endocard și cordaje valvulare, are o natură morfologică și patogenică încă și în prezent controversată. Materialul central eosinofil, considerat de mulți fibrinoid, este pe de altă parte dovedit de Murphy ca material necrotic de fibre musculare.

Deși apreciat de mulți autori ca efect al bolii de complexe imunologice, niciun examen pînă în prezent nu a putut constata la acest nivel prezența antigenului streptococic, deși, invariabil au fost prezente, gamaglobulina (anticorpul), complementul (globulina β C și β E), cît și reacția limfoplasmocitară pjeriferică. În al doilea rînd, extrem de frapantă, este constatarea reacției limfoplasmocitare la nivelul măduvei osoase (518) cu valori extrem de ridicate în perioada puseurilor de boală (1300), fiind considerată ca reticuloză limfoplasmocitară de tipul autoagresiv stadiul I—II (1300).

Culturile in vitro, cu explante de măduvă osoasă, au demonstrat transformarea limfocitelor în plasmocite și periemperipolesis, față de fibroblaste (103).

Așadar, centrarea bolii din punct de vedere clinic și morfologic pe cord, declanșată de streptococul β hemolitic A, dar în absența acestuia la nivelul leziunilor histopatologice cardiace, caracterul imunologic al substratului morfologic și prezența masivă a anticorpilor anticord în ser, ne îndreaptă spre patogenie imunitară.

Scanned with OKEN Scanner

Ceea ce atrage atenția epidemiologului este un complex de observații care, odată ierarhizate, conduc la clarificarea patogeniei acestei boli.

Din populația pusă la dispoziția streptococului β hemolitic A cu cele 50 de tipuri ale sale, nu face boala decît un număr relativ redus de tineri (2—3%), care trec de obicei printr-un episod faringo-amigdalian acut și prezintă un titru înalt de anticorpi ASLO (15—78%).

Dar, acest titru de anticorpi face parte, la bolnavul cu RAA, dintr-o familie numeroasă de anticorpi antistreptococici (antistreptolisină, antihialuronidază, antistreptokinază) în titruri înalte, IgG—M—A crescute, proteina C reactivă. Atitudinea organismului bolnav de RAA față de streptococ demonstrează astfel un răspuns hiperreactiv, confirmat și de blastogeneza in vitro a limfocitului bolnavului în prezența antigenului streptococic.

Ceea ce este deosebit de interesant, este că de foarte multe ori, în pofida tratamentului antiinfecțios, acest titru se menține îndelung, marcînd pe de o parte evolutivitatea bolii, iar pe de altă parte neputința organismului de a se debarasa de germen.

Este vorba așadar, pe de o parte de o subpopulație de indivizi capabili a recepționa germenul și a face boala, subpopulație identificată ca ABH nesecretorie.

Distribuția tipului nesecretor ABH care în schimb secretă Ag Le (a), deci tipul Le (a), purtător de alele recesive „sese" ar oferi predispoziția genetică de a contracta RAA, prin secreția unui factor polizaharidic haptenic, ce se cuplează cu streptococul.

Pe de altă parte, un grup din această subpopulație Le (a) ar prezenta o creștere a pool-ului de limfocite B și o scădere a pool-ului limfocitar T, manifestată prin exuberantă anticorposinteză, dar și prin deteriorarea clearance-ului față de nonself. Deficiența limfocitară T ar duce la reținerea de antigene streptococice, în cantitate nemăsurată, cu consecință imediată a anticorposintezei și cu probabilitate crescută la boală prin complexe imunologice.

Studiile efectuate de imunologi au reușit să cupleze la tipul predispus genetic [Ag Le (a+)] — deficit T, infecția streptococică cu inima, printr-un mecanism autoimun. S-a izolat antigen specific fibrei miocardice cu caractere comune determinanților antigenici streptococici β hemolitici grupa A, s-au obținut reacții pozitive ale serului bolnavilor reumatici cu subfracții celulare și s-au evidențiat la 80% din bolnavi anticorpi antimiocard (hemaglutinare cu eritrocite tanate ori cu particule latex, imunofluorescență, RFC etc.).

Astfel se pot intrica următoarele situații:

1. Anticorpii antistreptococici antiproteină M, crossreacționează cu antigene înrudite ale sarcoplasmei: subsarcolemice (în RAA 14,9%, după valvulectomie 69%) și intermiofibrile (RAA=15%; LES=27%), realizînd reacții imune de tip II, traduse prin creșterea IgG la nivelul leziunilor histologice cardiace.

2. Formare de neoantigene la nivelul miocardului în urma fixării bacteriocinei streptocina A, pe membrana miocitelor, cu distrugere consecutivă a membranei și modificări citoplasmatice. Neoantigenele stimulează recunoașterea lor de către sistemul imunologic, cu emergență în continuare de clone de limfocite anticord.

Scanned with OKEN Scanner

3. Deficiența de clearance imunologic al pool-ului limfocitar T, cu reținere de antigene streptococice, care se suprapune infecțiilor recidivante exogene cu streptococ hemolitic β grupa A, creează premisele unei hiperimunizări ce conduce la două consecințe: pe de o parte stimularea sintezei de anticorpi antistreptococici, unii crossreactanți cu miocardul, iar alții generatori de complexe imunologice și deci, condiții patologice prin mecanism III (630), iar pe de altă parte tulburări ale însăși toleranței imunitare (449) ducînd la recunoașterea antigenelor înrudite cu streptococul, respectiv miocardice, cu emergență de clone de limfocite agresive.

Antigenele miocardice față de care pot apare fenomene de intoleranță imunologică, în urma situației de hiperimunizare, sînt de 4 feluri: cu specificitate exclusivă cardiacă, comuni miocardului și mușchilor striați, comuni miocardului, mușchilor netezi și striați, comuni cordului, rinichiului și ficatului.

Aceste diverse posibilități pot crea condiții patologice variate, asocieri de tipul RAA — Purpura HB (1307), poliautoagresiune generalizată ca în LES, PAN etc.

Evidențierea anticorpilor anticord a fost posibilă prin mijloace multiple (hemaglutinare cu eritrocite tanate ori cu particule latex, imunofluorescența indirectă, reacția de fixare de complement etc.), constatîndu-se la 80% din bolnavi.

În oricare puseu reumatic s-a constatat o reactivare imună prin anticorpi, acompaniată de hiperplasmocitoză în măduvă și ganglioni, de blastogeneză a limfocitelor, in vitro, în prezența antigenului streptococic și de reacții pozitive ale serului bolnavilor cu subfracții celulare (631).

Apariția de anticorpi antimiocard este considerată de unii autori (834) ca un simptom de activitate a bolii.

IMC arată perturbații în cursul RAA, traduse prin depresia testelor cutanate tip PPD, Candida, SK—DS, depresia blastogenezei la PHA, cît și transformare blastică la omogenate de cord, la bolnavii cu cardită (25%), fără cardită (15%) și cu leziuni valvulare inactive (46%) (834).

SINDROMUL POSTCARDIOTOMIE

Constă din febră, toracalgii, reacții pericardo-pleurale, poliartrite tranzitorii, acompaniate de bilanț inflamator seric (VSH ↑, leucocitoză cu polinucleoză), autoanticorpi circulanți anticord. Survine la 2—4 săptămîni după intervenții chirurgicale pe cord și beneficiază de glucocorticoizi, curativ și preventiv.

Corelația sindromului postcardiotomie de autoimunitate declanșată prin neoantigene cardiace induse operator, se bazează pe următoarele considerații:

1. Precesiunea apariției autoanticorpilor față de declanșarea bolii.
2. Relația directă între titrul de autoanticorpi și severitatea bolii.

Atît în situația unui bolnav cu antecedente reumatice, cît și fără, antigenul declanșant al autoimunității îl constituie un neoantigen car-

Scanned with OKEN Scanner

diac: miocard lezat fie chirurgical (cu eliberare de antigene tisulare), fie de streptocina A.

Imunohistopatologic:

— autoanticorpii anticord serici detectați prin imunofluorescență, sînt prezenți la 50—82% din cazuri;

— la nivelul leziunilor cardiace se găsesc depuneri imune (IgG și fibrină).

AUTOIMUNITATEA CORELATĂ INFARCTULUI MIOCARDIC

Are loc atît în faza acută, în perioada de convalescență (după săptămîna a 4-a) (1437) cît și în infarctul experimental la cîine (948). Se traduce prin autoanticorpi-anticord, ca răspuns al sistemului imun față de materialul antigenic intrat în circulație în urma necrozei.

Antigenul miocardic îl constituie membrana externă mitocondrială a miocitului, care are determinanți comuni cu mitocondriile mușchiului striat.

Autoanticorpii în infarctul experimental apar în circulație în ziua a 10-a, iar la om se constată o creștere progresivă, începînd din primele zile, cu atingere a unei valori maxime în săptămîna a IV-a, după care normalizarea se face treptat.

La 3—4% din bolnavi, începînd din săptămîna a 4-a se poate întîlni sindromul autoimun de convalescență (Dressler), mai pronunțat în necrozele întinse, cele ale apexului ori în complicațiile pericarditice (551). Caracterizat clinic prin febră, toracalgii, dureri scapulohumerale stîngi, pericardită ori pleurită, artralgii, pneumonii, bilanțul seric inflamator (VSH crescută, leucocitoză, hiperfibrinemie) are loc în absența creșterii transaminazelor ori a modificărilor electrocardiografice.

Prezența autoanticorpilor anticord, evoluția clinică și efectul pozitiv al corticoterapiei, depunerile cu caracter imun (IgG și fibrina) la nivelul lezional, sugerează autoimunitate prin eliberare, în circulație, de antigen miocardic.

PERICARDITA ACUTĂ IDIOPATICĂ

Pericardita acută idiopatică ar prezenta tipul de boală autoimună cu evoluție în două etape, asemănătoare poliartritei reumatoide. Prima etapă este obligatorie, de tipul infecției virale, pseudogripale, care este urmată după 1—3 săptămîni de o a doua fază, facultativă, autoimună, cu precordialgii, pericardită, miocardită discretă, bilanț inflamator seric pozitiv, prezența de autoanticorpi antimiocard și reșute repetate. Reacția inflamatorie, caracterul recurent al bolii, răspunsul la tratamentul corti-

Scanned with OKEN Scanner

zonic, au sugerat etiologie autoimună. Autoimunitatea ar avea loc grație neoantigenelor induse în prima fază a bolii virale cu tropism miocardic.

ENDOCARDITA BACTERIANĂ SUBACUTĂ

Este o boală a endocardului valvulo-parietal, cu evoluție bifazică, ce constă dintr-o primă etapă infecțioasă obligatorie, de grefă septică la nivelul unor leziuni cicatrizate pe suprafețe solicitate mecanic și o a doua fază, facultativă, autoimună, prin mecanism de autoanticorpi anticord, neoantigene și complexe imune circulante.

Boala are loc la gazdă susceptibilă, cu sector limfocitar T deprimat, în condițiile unei infecții prelungite, datorate fie unui tratament inadecvat, fie unui germen rezistent.

Se realizează astfel o stare de hiperimunizare, care conduce la perturbarea toleranței față de antigenele cardiace, înrudite cu germenul cauzal al bolii (cel mai frecvent fiind streptococul), cu emergența secundară de anticorpi crossreactanți anticord, care prin mecanism citotoxic de tip II, generează neoantigene endomiocardice și autoagresiune selfperpetuată.

Discrazia imunologică se traduce pe de o parte prin deficiență a clearance-ului imunologic, cu reținere a nonselfului, a antigenelor microbiene, iar pe de altă parte prin hiperreactivitate a sectorului B tradusă prin hipergamaglobulinemie (IgM, IgG, IgA) cu exces de anticorpi antistreptococici, autoanticorpi anticord, antiglobulinici (factori reumatoizi) și complexe imune circulante (500).

Cuantificarea limfocitelor B atestă creșteri marcante (rozete spontane cu hematii de șoarece) la bolnavii de endocardită bacteriană în puseuri ale bolii; limfocite (1077), care scad în perioadele de ameliorare clinică.

Ca urmare a conflictului imunologic tip II și III, examenele imunohistologice evidențiază depozite de gamaglobuline la nivelul sarcolemei miofibrilelor, în pereții arteriolelor miocardului, explicînd plăcile fibroase și turgescența colagenului perivascular, iar la nivelul membranei bazale glomerulare depozite de complexe imune, cu nefropatie de tip glomerular proliferativ-membranoasă. Complexele imune sînt detectate în 84% din cazuri, ceea ce sugerează că ar avea rol patogenic (186, 1036).

MIOCARDIOPATIA PRIMITIVĂ NEOBSTRUCTIVĂ CU CARDIOMEGALIE

Afecțiune considerată ca autoimună pe criterii imunohistopatologice:
— prezența autoanticorpilor antimiocard în proporție de 80% (258);

— leziuni ale reticulului sarcoplasmatic, mitocondriilor cu transformare a unor formaţiuni subcelulare în determinanţi neoantigenici (276);
— depuneri de gamaglobulină şi fibrinogen la nivelul sarcoplasmei şi în interstiţiu.

Etiologia este multifactorială: virusuri (lente sau obişnuite), toxice, alimente cu acţiune prelungită, care ar determina neoantigene în urma alterărilor lezionale la nivelul miocardului. Aceste neoantigene devin capul de serie al mecanismelor de autoîntreţinere.

Nu se constată bilanţ inflamator pozitiv.

ENDOMIOCARDOFIBROZA

Este considerată boală prin mecanism autoimun (1163) pe baza prezenţei anticorpilor antimiocard (53—71%), a crioglobulinelor serice şi a depozitelor de Ig şi fibrină la nivelul leziunilor miocardice scleroase şi degenerativ fibrilare.

MIOCARDITA AUTOIMUNĂ

Caracterizată prin infiltrate celulare, depozite de Ig şi C de-a lungul sarcolemiei şi leziunii endotelial capilare (323).

BLOCUL CRONIC AL CORDULUI

Mecanismul autoimun al blocului cronic al cordului este o achiziţie relativ recentă (356) care se bazează pe următoarele date:

1. Infiltraţii limfoplasmocitare la nivelul leziunilor ce survin în ţesutul de conducere Purkinje.
2. Reproducere experimentală a unei fibroze selective la nivelul ţesutului de conducere, la cîine, prin mecanism imun (rHvG).
3. Asocierea acestei condiţii cu mai multe boli autoimune, din constelaţia tiroidă (vitiligo, BAIT, hipotiroidism primar, anemie pernicioasă, diabet zaharat, autoanticorpi multipli: antitiroidieni, FR, anticelulă gastrică, anti FI, anticelule pancreatice, FAN, anticorpi antimitocondriali, antimuşchi neted).

Scanned with OKEN Scanner

4. Prezența de anticorpi antițesut de conducere.

Poliautoagresiunea include așadar blocul cardiac cronic, pe de o parte în cadrul polimiozitelor și sclerodermiei, ca unul din elementele constitutive ale bolii de bază, iar pe de altă parte ca una din multiplele dezordini autoimune din constelația tiroidă.

ATEROSCLEROZA

Intervenția imunopatologiei, în speță a autoimunității în mecanismul genezei aterosclerozei își găsește patru surse de observații:

— experimental;

— prezența obligatorie a aterosclerozei în sindromul Hutchinson-Gilford;

— sindromul de respingere cronică a cordului;

— imunohistopatologia aterosclerozei umane.

S-a demonstrat (1263) că în cursul aterosclerozei experimentale, antigenele vasculare sînt recunoscute de sistemul imunologic. Ca urmare, răspunsul autoimun îndreptat împotriva lor duce la leziuni aterosclerotice, care sînt cu atît mai acute cu cît li se asociază o dietă lipidică.

Combinația clofibrat-carbamat piridinil coboară cantitatea de complexe imune și normalizează inhibiția migrării leucocitare în ateroscleroza experimentală (1255).

Rejecția tardivă a cordului constă dintr-o invadare aterosclerotică la nivelul coronarian, tradusă clinic prin alterări electrice, cardiomegalie, tulburări grave hemodinamice.

La nivelul plăcilor aterosclerotice s-au evidențiat depuneri de anticorpi anticolagen vascular (628) identificați ca imunoglobuline A și G.

Prima treaptă a aterosclerozei o constituie depunerea de fibrinogen ori fibrină la nivelul intimei. După aceasta, lipoproteinele cu densitate joasă invadează intima în grosime, depunîndu-se la rîndul lor în intimă. Ele împiedică activarea defibrinării, transformînd ulterior colagenul vascular la acest nivel, în neoantigen.

Alături de fibrinogen, au loc concomitent depuneri imunoglobulinice, anticorpi anticolagen vascular, care împreună cu antigenul colagen formează plăcile fibroase.

Dată fiind agregarea familială a condiției aterosclerotice, e posibil ca anticorpii anticolagen vascular să fie efectul unor clone de limfocite B, ce iau naștere prin procese mutaționale la nivelul limfocitelor stem, la un individ cu genom predispus.

În ateroscleroză celulele imune au tendința la diferențiere, iar nu la proliferare (1003). De asemenea s-a descris un complex autoimun lipoprotidic-anticorp în plasmă și peretele aortei (675).

VASCULITIDELE

Vasculitida este un proces morfoclinic caracterizat prin inflamația și necroza vaselor sanguine, cu determinism de regulă imunologic prin mediere celulară. Există un spectru larg ce cuprinde dezordinile vasculitidice,

Scanned with OKEN Scanner

cu interesare a oricărui tip de vas din orice organ ori sistem, de la sindroame în care vasculita constituie manifestarea principală de boală, fiind recunoscută ca entitate distinctă, pînă la situaţii în care există suprapunere de grade variate de vasculită în interiorul unei dezordini primare mult mai largi (360).

Un caracter de bază al acestor vasculitide pure (granulomatoza Wegener, grupul periarteritelor nodoase) îl constituie răspunsul favorabil la doze mici, citotoxinice (în special ciclophosphamida) (360).

PERIARTERITA NODOASĂ SAU POLIARTERITA NODOASĂ

Este o boală sistemică a arterelor mici şi mijlocii, cu substrat morfologic, necroză fibrinoidă, endotelită trombozantă şi manşon periarterial limfoplasmohistiocitar, cu alură extrem de severă, evoluînd în puseuri succesive, cu o simptomatologie proteiformă, dată de diversitatea ţesuturilor şi organelor implicate, cu etiologie neprecizată şi mecanism foarte probabil autoimun, prin depozite de complexe imune insolubile şi fibrinogen.

MODEL ANIMAL

A. NATURAL

— angeite necrotizante cu caracter spontan: şobolan, pisică;
— angeită autoimună necrotizantă: nurca alentină;
— periarterită nodoasă: şoarecele NZW şi SL-Ni.

Şoarecele SL-Ni reprezintă modelul animal al PAN, ce dezvoltă spontan manifestări de poliarterită nodoasă, glomerulonefrită cronică cu incidenţă scăzută la leucemie. Leziunile vasculare ale şoarecelui SL/Ni sînt similare din punct de vedere histologic cu ale PAN umane.

Studii imunofluorescente şi ultrastructurale au evidenţiat că virusul leucemiei murine (Mu LV) este implicat în patogeneza dezordinilor imunopatologice vasculitidice (Gp 70), deoarece a fost găsit alături de IgG şi C_3 (aparent ca imunocomplexe) în pereţii vasculari afectaţi de arterita necrotică a şoarecelui SL-Ni.

Au fost detectate particule de tip C′ în jurul celulelor mesangiale, găsindu-se paralelism între ele şi prezenţa depozitelor în pereţii vasculari.

Depozitele de complexe imune reprezintă un mecanism în producerea glomerulonefritei acestui animal. Faptul că gp 70 este găsită atît în cir-

Scanned with OKEN Scanner

culaţie cît şi în glomeruli, s-a concluzionat că depozitele imune derivă din circulaţie.

Depozitarea renală a complexelor imune circulante ale antigenului viral Gross şi anticorpului antiviral este răspunzătoare de leziunile renale ale şoarecelui AKR (506).

B. EXPERIMENTAL

Extractul de ţesut arterial al şobolanului emulsionat în adjuvant Freund, folosit pentru imunizarea aceleiaşi suşe de şobolan, duce la apariţia de anticorpi precipitanţi antivas şi tablou de periarterită nodoasă în artera mezenterică (1377).

IMUNOHISTOPATOLOGIA

Tabloul histologic este patognomonic, evoluînd în mai multe etape. În prima fază se depune materialul eozinofil PAS+ la nivelul elasticei interne şi exudat inflamator între fibrele musculare, cu hialinizare şi necroză fibrinoidă a mediei arteriale. În faza următoare parvine din medie un infiltrat limfoplasmohistiocitar cu granulocite, ce invadează adventicea şi ţesutul perivascular, putîndu-se constata frecvent şi corpi hemotoxilinici cu material bazofil.

Ulterior, are loc proliferarea intimală, endotelita trombozantă, prin material bazofil amorf, pentru ca în ultima fază, odată cu apariţia fibroblaştilor să se definitiveze leziunile cicatriciale de scleroză.

Coexistenţa leziunilor histologice din etape diferite, intricarea lor în proporţii variate în ţesuturile şi organele în care evoluează, duc la leziuni diversificate, ce stau la baza polimorfismului acestei boli.

Prin metoda imunofluorescenţei s-a detectat în leziunile periarteriale şi subintimale prezenţa depozitelor de gamaglobulină şi complement. Există în PAN o deosebită afinitate a imunoglobulinei pentru ţesutul vascular şi întrucît în agregatul de IgG este prezent şi complementul, acumularea selectivă a IgG capătă semnificaţia complexului imun insolubil. Un rol patogenic îl pot avea complexe imune cu AgsHB (839).

Prin aceeaşi tehnică a anticorpilor fluorescenţi s-a demonstrat şi prezenţa fibrinogenului. Concomitenta prezenţă a imunoglobulinei G, complementului, fibrinogenului, diferenţiază PAN de arterita hipertensivă şi arterita granulomatoasă (cărora le lipseşte fibrinogenul) cît şi de granulomatoza Wegener şi nefroscleroza malignă (în care fibrinogenul e prezent, lipsind IgG şi C′).

Prinderea arterelor este sistemică, putînd interesa orice organ ori ţesut cu maximum de prezenţă la nivelul deltoidian, unde se şi recomandă efectuarea biopsiei.

Simptomatologia proteiformă a PAN se datorează însumării a patru diversităţi: gradul leziunii histologice, etapa lezională, ţesuturile ori organele îmbolnăvite, asocierea cu alte condiţii autoimune (boli ori anticorpi), toate realizînd deosebite grade de compromitere a irigaţiei sanguine în teritoriile respective.

Scanned with OKEN Scanner

Pe un fundal de febră de tip septic, de cauză nedeterminată bacteriologic, se suprapun simptomele unei îmbolnăviri sistemice, intricate în grade diferite: polimiozitice, nervoase (paralizii de nervi periferici, atingeri sistematice focale în SNC, encefalopatie hipertensivă), pulmonare (revărsate pleurale, angeită necrotizantă a arteriolelor pulmonare, sindrom Wegener), abdominale, hepatice, cardiace (HTA malignă, pericardită), renale (cu proteinurie-hematurie și insuficiență renală), cutanate (erupții urticariene, purpurice și noduli ulcerați).

Boala evoluează în puseuri succesive, avînd pronostic infaust.

Diagnosticul este confirmat bioptic prin constatarea angeitei caracteristice PAN și este ajutat de datele obținute ale bilanțului inflamator seric (valori înalte ale VSH, leucocitoză, eozinofile, fibrinogen crescut, anemie, creșterea α-globulinei și ascensiuni gamaglobulinice de tip policlonal cu autoanticorpi diverși.

PLANUL DE INVESTIGAȚIE AL STABILIRII DIAGNOSTICULUI

I. 1. Sindrom febril de cauză nedeterminată bacteriologic.
2. Evoluție în puseuri succesive.
3. Aspect proteiform al tabloului clinic
Hipertensiune arterială malignă
Hipertensiune arterială pulmonară
Erupții purpurice, noduli ulcerați
Tulburări nervoase
Manifestări renale: proteinurie, hematurie, insuficiență renală
Manifestări digestive: infarctizări intestinale etc.

II. Investigații paraclinice
Proteinuria, VSH ↑, eozinofilie, fibrinogen ↑, autoanticorpi diverși.

III. Biopsie deltoidiană
Angeită caracterizată prin necroză fibrinoidă, endotelită obliterantă, manșon limfo-plasmo-histiocitar, depunere de IgG, C′, fibrinogen.

În cadrul arteritelor presupuse autoimune, afiliate de unii autori periarteritei nodoase, datorită similitudinii caracterului sistemic, de panarterită granulomatoasă, de un grad variabil de caracter necrotic la nivelul mediei și al evoluției inexorabile spre scleroză, se află arterita temporală (Horton) și arterita arcului aortic (Takayashu).

Atît imunohistochimia lezională, cît și alura evolutivă a acestor dezordini infirmă acest punct de vedere.

Prevalența de vîrstă și sex reliefează caracterul predominant al amîndurora afecțiuni pentru sexul feminin, cu diferența incidenței în b. Horton la al 6-lea deceniu a vieții, iar în b. Takayashu pentru primele 5 decenii.

Scanned with OKEN Scanner

ARTERITA TEMPORALĂ

Este o angeită sistemică sclerotrombozantă, cu participare obligatorie a teritoriului temporal, cu substrat morfologic de panarterită granulomatoasă cu celule gigante şi simptomatologie clinică legată de teritoriile vascularizate de arterele afectate.

Leziunea histopatologică are loc în medie, este de tip granulomatos, cu infiltrate de celule gigante, lipsind necroza fibrinoidă, depunerea de imunoglobuline şi complement.

Trăsăturile clinice ale bolii sînt pregnate de cefaleea temporală cu tumefiere a ţesuturilor cutanate periarteriale, la care se adaugă o stare de disconfort general, febră, simptomatologie neurologică sistemică generată de îmbolnăvirea arterelor cerebrale, dureri musculare date de leziunile arteriale musculare (polimialgia arteritis), scăderi tensionale în diversele regiuni afectate etc.

Datele serologice înregistrează elemente necaracteristice inflamatorii (leucocitoză), uneori cu eozinofilie, creştere a VSH, a α_2-gama globulinelor (de tip policlonal) şi a fibrinogenului.

ARTERITA ARCULUI AORTIC

Angeită a arcului aortic, la nivelul emergenţei trunchiurilor arteriale cu cointeresare posibilă şi a arterei toracice, ce are mecanism probabil autoimun prin autoanticorpi antivas şi infiltrate limfoplasmocitare şi exprimînd clinic scăderea fluxului sanguin prin crosă şi ramuri brachio-cefalice cu tulburări distrofice ale teritoriului cefalic, circulaţie colaterală toracică superioară şi absenţa pulsului radial.

După unele opinii, boala ar evolua în două faze: prima sistemică cu interesarea arterială multiplă ca în PAN, manifestată prin febră, mioartralgii, exudat, bilanţ inflamator seric crescut, iar faza a II-a, survenind după estomparea manifestărilor generale, prin semne locale restante.

Imunohistopatologia descrie în faza acută aspecte de necroză a mediei, cu focare mai mult ori mai puţin întinse, infiltraţii limfoplasmocitare, ocupînd intima şi adventicea, iar în fază cronică, scleroză sistematizată, dilataţii anevrismale şi calcifieri.

Datele serologice obiectivează pe de o parte creştere a α_2-globulinelor şi γ-globulinelor, valori înalte VSH, cît şi autoanticorpi faţă de antigene arteriale (detectaţi prin RFC şi hemaglutinare pasivă), ori nespecifici (FR, FAN).

Evoluţia bolii este grevată de tulburări hemodinamice: insuficienţă cardiacă, insuficienţă coronariană şi cerebrală.

Scanned with OKEN Scanner

TROMBANGEITA OBLITERANTĂ (BUERGER)

Este o boală inflamatorie, segmental multifocală, interesînd arterele şi venele medii şi mici, cu debut la vîrste tinere, cu localizare periferică şi flebită migratorie. Angiografia constată că ocluzia este strict localizată. Lipsesc factorii de risc ai aterosclerozei, bolnavii aparţinînd extrem de frecvent tipului HLA-B_{12} şi B_8. În 54% se constată fracţiunea C_4 crescută, în 57% anticorpi anti-elastină (titru $\geqslant 1/8$), iar în 25% complexe imune circulante (129).

Flebita este supresată de corticoizi, salicilaţi şi nu de anticoagulante.

În 35% s-au constatat anticorpi circulanţi anti-colagen uman denaturat (ACA). Limfocitele bolnavului sînt stimulate în culturi cu colagen. S-a constatat corelaţie între tipul HLA B_8 şi prezenţa ACA în titru înalt.

Scanned with OKEN Scanner

X. CONSTELAȚIA RINICHI-PLĂMÎNI

PATOLOGIA AUTOIMUNĂ RENALĂ

Prelevările histologice studiate cu impregnări argentice, imunohistochimia prin tehnica anticorpilor fluorescenți, controlul ultrastructural microscopoelectronic și studiul diferențial al imunoglobulinelor, al complementului și al factorilor hemostazei, au permis demonstrarea prezenței anticorpilor, antigenelor, complementului activat (C_3) și a altor componente biologice conectate, a fundalului imunhistologic al patologiei glomerulare. S-a permis dezmembrarea nefropatiilor glomerulare primitive și diferențierea lor în entități anatomo-clinice, biologice și imunologice proprii. Individualitatea nosologică a acestor forme anatomo-clinice se confirmă prin inexistența formelor de trecere, prin recidiva aceluiași tip pe eventuala alogrefă renală, indicînd că primum movens al leziunilor glomerulare este extrarenal și că boala renală are loc printr-un mecanism de dereglare al imunhomeostaziei, la un organism cu o particularitate conferită de ecuația imunologică.

Astfel anomaliile umorale legate de imunoglobuline în sindromul nefrotic (IgM↑↑IgG↓) sînt corelate defectului imunologic și mai puțin severității leziunilor renale (1413).

Pe de altă parte s-a dovedit la șobolanii Brown-Norway „inbred" că inducerea autoimunității față de antigene ale MBG dovedește existența unei predispoziții genetice pentru răspuns autoimun anti MBG, controlată de gene lincate complexului de histocompatibilitate majoră (1240).

Patologia glomerulară ia naștere printr-un proces imunologic ce se desfășoară la nivelul membranei bazale. Membrana bazală glomerulară este scena pe care se desfășoară autoimunitatea renală. Prin aflarea factorilor ce cauzează leziunile MBG se poate obține cheia patogenezei nefropatiei glomerulare.

Punctul principal în elucidarea acestei patogenii îl constituie cunoașterea tipurilor de antigen și al imunoglobulinelor-anticorpi, ce intră în conflict, la nivelul MBG și MBT.

Scanned with OKEN Scanner

MBG este strict legată de cele mai multe boli glomerulare (nefrite, sindrom nefrotic, PAN, LES, amiloid, glomeruloscleroza diabetică, mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström, s. Goodpasture etc.).

Mecanismele imune ce joacă rol în patogeneza bolilor renale (760) sînt: cele 4 reacţii autoimune cunoscute I, II, III, IV, complementul şi mecanismul imun corelat coagulării.

Un fapt hotărîtor necesar în producerea nefropatiei glomerulare-tubulare autoimune, la şoarece, îl constituie populaţia de limfocite T funcţionale, deoarece s-a constatat că imunizarea cu glomeruli umani şi AFC eşuează la şoarecele nude.

Se cunosc minimum două tipuri de perturbaţii autoimune: complexele imune în peste 90% din cazuri şi reacţii ale autoanticorpilor faţă de MBG şi MBT.

NEFROPATII GLOMERULARE PRIN COMPLEXE IMUNOLOGICE

Modelul animal natural este realizat prin infecţii cronice virale.

Există virusuri ce induc unor animale boala complexelor imune, fiind răspunzătoare astfel şi de apariţia de nefrite cronice.

Pentru şoareci: virusurile coriomeningitei limfocitare, sarcomului Moloney şi leucemiei Gross; pentru nurcă: boala aleutină; pentru cal: anemia ecvină, iar la porc: holera hog. Studiul acestor modele a evidenţiat faptul că afecţiunea de bază era bine suportată, în schimb animalul murea de nefrită. Imunohistochimic s-a demonstrat, fie prezenţa de depozite granulare de antigen viral-anticorp antiviral la nivelul MBG, fie complexe imune circulante ori anticorpi antivirali eluaţi de pe rinichi. Mai mult, s-a favorizat precipitarea imunoglobulinei din complexele circulante prin antiglobulină şi s-a obţinut o reducere a patogenicităţii nefritogene a serului, ceea ce a sugerat analogie cu patologia umană şi eventuale implicaţii terapeutice.

Modelul viral se poate prezenta sub două forme:

- complexe imune rezultate între antigenul viral (component antigenic) şi anticorpul specific şi
- complexe imune între antigenul self alterat de virus (neoantigen) şi anticorpul corespunzător.

Prima formă se caracterizează prin demonstrarea imunoglobulinei şi complementului la nivelul mesangiului şi de-a lungul MBG sub formă granulară. A doua, observată în infecţii cu virus Gross la şoareci NZB/NZW F_1 se exprimă prin complexe anti ADN.

Modelul animal experimental al localizării complexelor imune la nivelul glomerular poate fi obţinut experimental sub una din următoarele modalităţi:

1. **Boala serului acută,** cu o singură inoculare, este o condiţie imună selflimitată, ce survine la 6—12 zile de la administrarea unei doze mari de ser proteină heterogenă. Este caracterizată prin febră, poliartrită, en-

doçardită, glomerulonefrită, leziuni arteriale difuze, prin mecanism de depozit de complexe imune. Imunhistochimic se caracterizează prin glomerulopatie proliferativă, cu depozite granulare de ag-ac-C_3 acumulate de-a lungul părții epiteliale ale MB capilare și fibrinogen depozitat în mesangiu. Eliminarea complexelor imune are loc cu timp de înjumătățire de 12 zile. Faptul că leziunile pot avea loc și în absența complementului justifică ipoteza că complexele se formează în exces mare de antigen.

2. **Nefrita acută, tip pasiv,** obținută prin complex imun solubil injectat la șoarece timp de 2—3 săptămîni. Are aceleași aspecte histologice și apare în primele 24 ore după prima injecție.

3. **Boala cronică de complexe imune.** Administrarea repetată de doze mici de antigen (albumină serică bovină-ASB), timp de cîteva luni la iepure, determină nefrită subacută, cu proteinurie $\pm$ insuficiență renală, prin glomerulonefrită proliferativă și îngroșare a pereților capilari (formă membrano-proliferativă). Depozitele granulare de ag-ac-C_3 predomină în mesangiu și apar ulterior și pe partea epitelială a MBG. Dezvoltarea acestei nefrite e conferită unui număr restrîns de animale, care au determinism genetic în elaborarea de anticorpi neprecipitanți, cu afinitate joasă și formare a unor complexe imune, în exces antigenic moderat.

4. **Nefrita experimentală prin imunizare cu antigen renal** este produsă la șobolan, oaie, iepure, prin imunizare cu antigen renal hetero-omolog.

Severitatea nefropatiei glomerulare depinde de animalul folosit și de felul antigenului. Rezultatele optime s-au obținut la șobolan, unde se realizează glomerulopatie de tip membranos, cu slabă proliferare și exudație, cu depozite granulare de imunoglobulină și C_3 pe fața epitelială a MBG și MBT.

Condițiile speciale de formare a complexelor imune și de localizare glomerulară în modelul animal experimental:

- generare de anticorpi cantitativ suficienți în prezența unui exces moderat antigenic;
- anticorpi cu afinitate joasă;
- grad de alterare a permeabilității capilarului glomerular. Administrarea de amine vasoactive facilitează procesul, iar antihistaminicele au rol protector;
- complexele imune se localizează preferențial în mesangiu, care are rol de clearance imunologic.

Factorii ce afectează funcționalitatea celulelor mesangiale (depozite de fibrină, vîrsta, cortizonul) favorizează accesul spre MBG a complexelor imune.

- antigenele ce formează complexele imune sînt extrem de variate: virale, microbiene, tiroidiene (615);
- macrofagele joacă rol însemnat în dezvoltarea nefritei nefrotoxice a iepurelui. Se acumulează în glomerulii lezați și migrează apoi în spațiul Bowmann, în special în mesangiu, probabil ca răspuns la depozitele de fibrină. Ulterior, este inițiată transformarea granulomatoasă (1101). În marea lor majoritate aceste macrofage sînt derivate din măduva osoasă (1232).

Cînd antigenul este încorporat în AFC se realizează nefrita Heymann.

Scanned with OKEN Scanner

Pretratamentul şobolanului cu antigen tubular în AFI previne inducerea nefritei Heymann. Transferul de limfocite ale şobolanilor cu asemenea pretratament, în recipient singenic, previne de asemenea instalarea nefritei, demonstrînd că mecanismul interesat în prevenire revine limfocitelor T supresoare.

Nefrita Heymann indusă şoarecelui Swiss-Webster (inoculare de antigen glomerular uman în AFC) este asociată cu anticorpi circulanţi faţă de MBG-MBT şoarece şi om şi prezintă proteinurie. Toate subgrupele de IgG sînt dispuse liniar de-a lungul MB, în timp ce alte imunoglobuline au dispoziţie granulară la nivelul MBG şi liniară, tubular. Eluatele conţin toate subgrupele IgG, unele din ele fixate, altele formate pe MBG afectată (131).

Nefropatiile glomerulare cu complexe imune sînt caracterizate prin depunere granulară de Ig şi C şi constituie cel mai frecvent mecanism imun întîlnit atît la om, cît şi în nefrita experimentală a animalelor.

Variabilitatea nefropatiilor glomerulare prin complexe imune se datorează următorilor factori:

- Gradul de generare şi de durată la expunere faţă de complexe circulante imune.
- Mărimea complexelor: cele mari sînt eliminate, cele foarte mici sînt slab nefritigene.
- Natura antigenului care imprimă şi caracteristici majore fiecărei dezordini de depozit.

La şoarece, infecţia cu Plasmodium berghei, poate determina nefropatie glomerulară autoimună cu anticorpi antimuşchi neted.

- Clasa imunoglobulinelor-anticorpi şi posibilitatea fixării de complement.
- Gradul de funcţionalitate a sistemului complement.
- Capacitatea mesangiului de a elimina complexe imune.
- Gradul de angajare a patologiei hemostazei prin activarea trombocitară a coagulării intravasculare şi fibrinolizei.
- Gradul de alterare a permeabilităţii capilarului glomerular, deoarece reţinerea complexelor imune preformate are loc la nivelul glomerulilor în prealabil alteraţi (540).
- Special şi susa de animal care a realizat nefrita experimentală.

Boala prin complexe imune a şobolanului Sprague-Dawley se caracterizează prin depozite de gama-globulină şi C_3 în rinichi şi gama-globulină în plexurile coroide (558).

Le iepure s-a constatat relaţia liniară între complexele imune reci (crioglobuline) şi severitatea bolii renale (1343).

- Cuantificarea răspunsului în anticorpi. Răspunsul slab duce la cantităţi mici de complexe ce nu generează boala, aceasta fiind ocazionată de o cantitate suficientă de anticorpi pentru a forma complexe imune, în exces moderat antigenic. Răspunsul puternic elimină antigenul din circulaţie, localizîndu-l în glomerul.
- Caracteristica calitativă a anticorpilor: anticorpii neprecipitanţi şi cei cu afinitate joasă favorizează boala.
- Persistenţa unui înalt nivel de anticorpi antitubulari semnifică o boală în progres, în timp ce oprirea producţiei de anticorpi semnifică remisiunea complexelor imune, deci ameliorare (810).

Scanned with OKEN Scanner

Depozitarea de complexe imune este granulară şi se dispune de-a lungul membranei bazale şi în celulele mesangiale în trei modele: pe faţa epitelială a MB, în mesangiu, ori mixt.

Tipul histoimun este determinat în primul rînd de acest model, în al doilea rînd, de depunerea de fibrină şi în al treilea rînd de elementul proliferativ celular ce poate avea loc intracapilar, extracapilar ori mixt.

Caracterul histoimun (model de depunere al complexelor imune şi al fibrinei şi proliferare celulară intra-extracapilară) este controlat calitativ şi cantitativ de natura antigenului şi de mediatorii inflamaţiei, dirijaţi de sistemele complement, hemostază, kinine şi stabilesc în corelaţie cu datele clinice una din cele 8 entităţi de nefropatii glomerulare (N.G.) (1088, 1065).

1. N.G. PROLIFERATIVĂ ENDOCAPILARĂ ACUTĂ

Survine de obicei sub forma glomerulonefritei acute poststreptococice. IgG depozitată linear, IgM în unităţi lobulare şi IgG-C_3 granular, pe faţa epitelială a MBG, iar antigenul streptococic $M_{12}+C_3$ depozitat în mesangiu.

Caracterul proliferativ aparţine exclusiv sectorului endocapilar: polinucleare şi fibrinogen, tradus clinic prin hematurie, HTA. Scăderea C şi properdinei serice are loc prin descompunerea in vivo a β_1 C în β_1 A şi α_2 D. Este echivalenta bolii serului acute şi are evoluţie favorabilă.

2. N.G. MEMBRANOASĂ

Se exprimă sub forma sindromului nefrotic, cu depozite granulare orî agregate de IgG şi/sau C_3, situate pe versantul epitelial al MBG. Are etiologie multiplă şi corespunde nefritei experimentale cu depozite imune (447), cu diferenţe histoclinice conferite atît de componenţa antigenică cît şi de cea imunoglobulinică din complexele imune. În forma primitivă (sindromul nefrotic idiopatic al copilului, sindromul nefrotic fără efecte steroide, ori cel al adultului) lipseşte de obicei IgM. În cazul prezenţei IgA pronosticul este mai favorabil decît cu IgM.

În nefroza lipoidică se constată o îngroşare tipică a MB, cu depozite lipoide. În MBG lipsesc imunoglobulinele şi C_3, iar în micile artere ale capsulei Bowmann sînt prezente IgG şi IgM.

În N.G. membranoasă malarică, se constată depozite neregulate în picături de IgM>IgG, C_3 şi fibrină de-a lungul MB din porţiunea distală a lobulilor. Pl. malariae e prezent în biopsie, la nivelul acestor depozitări.

Sindromul nefrotic asociat tumorilor: în tumori renale, limfoame, cancer pulmonar se poate constata, în absenţa invaziei cariochinetice renale, sindrom nefrotic amiloid. Sindromul se ameliorează treptat cu dispariţia ori reducerea masei tumorale. Se detectează depozite dense subendoteliale cu C′ şi imunoglobuline.

Scanned with OKEN Scanner

3. N.G. MEMBRANOPROLIFERATIVĂ

Are evoluţie dintr-un început cronică, cu proteinurie, hematurie, PDF urinare. Boala se desfăşoară în puseuri succesive, are pronostic grav evoluînd spre insuficienţă renală şi HTA. Se traduce imunhistologic prin proliferare celulară, predominent mesangială şi moderat endocapilară; îngroşare a peretelui capilar, cu depozite de fibrină; complexe imune, ori fracţiuni de C′ şi properdină, la nivelul celulelor mesangiale şi pe ambele versante (epitelial şi endotelial) ale MBG.

Este o entitate plurietiologică. Depunerea de complexe imune (447) şi de fibrină duce la o varietate de tablouri histologice cu corespondenţe clinice şi avînd legătură strînsă cu nivelul scăzut al C′ seric. Hipocomplementemia se datorează localizării granulare a C_3 la nivelul porţiunii distale a nefronului. Nivelul inactivatorului C_{3b} este mai coborît în grupul cu factor nefritic pozitiv (1376). I.G. membranoproliferativă se întîlneşte în:

- **LES:** cu proliferare focală/difuză, membranoasă şi mesangială.
- **Endocardita subacută bacteriană:** proliferare focală/difuză, membrano-proliferativă. Considerată mult timp ca glomerulonefrită prin tromboză, este în prezent reconsiderată ca boală prin răspuns imun patologic. În 52% din cazuri se constată: RFC+, C′ seric scăzut, hipergamaglobulinemie. Participarea componentelor imune (IgG) e dovedită prin eluat de ţesut renal ce conţine anticorpi, ce reacţionează cu enterococul. Hialinizarea locală glomerulară, cu scleroză, se asociază cu depozite granulare de IgG, IgA, β_1 C, de-a lungul MBG.

  În unele cazuri poate fi detectat antigen stafilococic.
- **Infecţia cu stafilococ în chirurgia reconstructivă a shuntului** tradusă clinic prin sindrom nefrotic, iar histologic prin proliferare mesangială, intumescenţa peretelui capilar, invazie interstiţială limfoplasmocitară, căderea C′ seric, granulaţii depozitate de IgG, IgM, β_1 C, de-a lungul pereţilor capilari, în depozite subendoteliale şi detectare frecventă a antigenului microbian.
- **Lues congenital şi secundar:** sindrom nefrotic, cu depozite ale MBG pe versantul subepitelial şi în mesangiu.
- **Infecţie streptococică, tip 12 hemolitic** cu depozite mesangiale şi pe MB (versant subendotelial), cu detectarea lipoproteinei purificate cu greutate moleculară 120 000 (Tresser), (componentă bacteriană).
- **Lepra:** model granular de-a lungul MB cu IgG, IgM, β_1 C, fără a se fi detectat antigenul.
- **Infecţii virale:** în nodulul capilar din glomerulonefrita membranoproliferativă sînt detectate depozite imune granulare de Ag HBs-IgG—C_3, iar în endoteliul renal, incluzii tubulare.

  Aceleaşi caracteristici (incluzii, complexe imune) apar destul de frecvent în infecţii cu virus EB şi parainfluenţa 3 (detectîndu-se 13 tipuri de anticorpi virali).
- **Infestări cu protozoare:** tripanozomiaza. Clinic: sindrom nefrotic; histologic: depozite granulare. Injectarea serului antitripanozomic face ca în biopsia renală să se găsească anticorpi specifici legaţi de ţesut renal marcat cu ^{121}I. Imaginea histologică este de depozite granulare în MB şi mesangiu.

Scanned with OKEN Scanner

■ **Neoplasmele** pot determina tablou de N.G. membranoproliferativă cu depozite granulare difuze de imunoglobuline și C_3, în mesangiu și MB.

■ **Crioglobuline:** materialul de biopsie renală se caracterizează prin vasculită purpurică și NG proliferativă, cu depozite dense de IgM — IgG — β_1 C în mesangiu și MB.

■ **Penicilamina:** poate induce sindrom nefrotic, agentul clinic avînd rol de haptenă. Imunhistologic se exprimă prin depuneri de complexe imune, pe MB și mesangiu.

■ **Rinichiul amiloid:** amiloidul este un produs imunologic indus de complexele imune, putînd fi provocat la animal după injecții repetate de complexe imune. Imunhistologic se prezintă ca nefropatie glomerulară membranoproliferativă, cu prezență de depozite IgG și β_1 C în capilarele glomerulare și spațiile peritubulare.

■ **Rinichiul homografă:** cauzat de complexe imune circulante, cu depozite granulare IgG și β_1 C pe pereții capilari, MBG și tubulară (versantul subendotelial) cît și în celulele mesangiale. Se prezintă sub 4 tipare: liniar difuz, granular difuz, liniar localizat și granular localizat. Prezența fibrinogenului este redusă și excepțională.

4. N.G. CU DEPOZITE DENSE ÎN MB, MESANGIU, CAPSULĂ

Este asemănătoare N.G. membranoproliferativă, fiind caracterizată histologic prin depozite dense în MB capilară, tubulară, capsula Bowmann și mesangiu, constituite din fracțiuni de C′, properdină, fibrină, cu hipocomplementemie prin factor C_3NeF. Depozitele de properdină indică activarea alternă a sistemului C′. Hipocomplementemia persistă și după nefrectomia bilaterală, nefiind legată de depunerea renală de C′.

O formă particulară o constituie N.G. cu hialinoză segmentară și focală, cu scleroză mesangială, fără proliferare celulară, cu desfășurare segmentară, adesea cu evoluție progredientă spre insuficiență renală, cu depozite dense de C_3 — Properdină și IgM, IgG, IgA.

5. N.G. CU DEPOZITE MESANGIALE DE IgA/G (IDIOPATICĂ, PROLIFERATIVĂ FOCAL, SAU BOALA BERGER)

Este o nefropatie focală, caracterizată prin atacuri recurente de hematurie, însoțind infecții ale căilor respiratorii superioare, operații, traume ori eforturi (tabel 27).

Deși histologic se remarcă afectarea unui singur segment glomerular, studiile de imunofluorescență arată depozite mesangiale ale IgA—C_3 (mai puțin IgG) la nivelul tuturor glomerulilor. Asocierea properdinei în aceste depozite sugerează activarea sistemului C′ pe cale alternă.

Asemenea depozite IgA/IgG apar și în nefrita Henoch-Schönlein la care însă depunerea de fibrină este mai marcată.

Trăsăturile comune ale celor două afecțiuni sînt: proliferarea mesangială, leziuni focale, depunere de complexe imune de tip granular pe membrană (903).

Depozitele IgA pot recidiva în cazuri de alografă renală.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 27

Boala Berger (NG cu depozite mesangiale de Ig A/G), comparativ cu Boala Schönlein-Henoch

	B. Berger	B. Schönlein—Henoch
Depozite de complexe imune de tip granular	+	+
Ig A	+++	++
Ig G	+	+
Ig M	±	—
properdina	+	—
fibrina	—	+
proteinuria	±	—
hematuria	++	++
Infecția căilor respiratorii	+	—
dureri abdominale	+	+
dureri articulare	±	++
sindrom sistemic	—	++
insufic. renală	—	±
proliferare mesangială	+	+
leziuni focale	+	+

6. N.G. PROLIFERATIVĂ EXTRACAPILARĂ, MALIGNĂ

Proliferarea celulară în capsula Bowmann încorporează flocus-ul capilar pe care-l distruge. Se acompaniază de depozite de fibrină în spațiul capsular, cu insuficiență renală acută, fără HTA. Corespunde glomerulonefritei subacute și constă din depozite pe MBG de IgG, IgM, fibrinogen, C_3, properdină.

Fibrinogenul este predominent în tot glomerulul, în depozite voluminoase; cu cît boala înaintează își pierde antigenicitatea și se hialinizează După fibrinogen urmează cantitativ IgM cu preponderență fundamentală la nivelul mesangiului și MB (versant extern și intern).

7. N.G. ARTERITICĂ

Se cunosc trei tipuri:

a) **Rinichiul sclerotic vascular** (glomeruloscleroza diabetică), cu anticorpi antiinsulari depuși în pereții capilari, arteriole, artere, interlobare,

Scanned with OKEN Scanner

MBG, după un model linear neîntrerupt. Diagnosticul diferențial se face cu NG cu proliferare endo ori extracapilară și anticorpi anti MB.

b) **Scleroza renală malignă** (nefroscleroza malignă, NSM) care constă din necroză fibrinoidă la nivelul arteriolei renale. Nu este identică, histoimunochimic, cu PAN. Explicația apariției sale prin valorile înalte ale tensiunii arteriale, este simplistă. Procesul de necroză fibrinoidă vasculară interesează artera glomerulară aferentă: pereții vasculari prezintă infiltrații de material plasmatic, depozite granulare de C_3, IgG și fibrinogen în adventice și medie (considerate complexe imune), depuneri granulare de beta lipoproteină între endoteliu și intimă, a căror abundență indică gradul de scleroză.

Elementul cardinal al N.S.M. îl constituie fibrinogenul. Prezent de-a lungul MBG, granular ori în grămezi difuze, în spațiile intercapilare, sau în porțiunea necrotică, el poate coexista cu IgG în medie și adventice.

c) **Sindromul hemolitic uremic** e caracterizat prin absența imunoglobulinelor și complementului și prin prezența fibrinogenului, fibrinei și produselor intermediare, prezente în celulele mesangiale ori în MBG sub forma unui inel mare, fluorescent.

Mecanismele intermediare de producere a leziunilor în nefropatiile glomerulare sînt declanșate de complexele imune depuse pe MBG, ori de conflictul Ag MBG-ac anti MBG și guvernate de cele trei sisteme ce se intercondiționează: complementul, hemostaza, kininele.

Placa turnantă a inflamației o constituie C_3 (β_1 C), complementul activat, în urma fixării de către complexul imun. Obținerea componentei C_3 poate avea loc și pe cale alternă, în special în NG membrano-proliferativă (cu activitate anticomplementară C_3Ne F), grație properdinei (C_3PA).

C_3 inițiază sistemul efector al complementului (C 5—9) de mediatori ai inflamației: cu chemotactism pentru neutrofile, creștere a permeabilității vasculare, fagocitoză celulară și acționarea factorului XII Hagemann.

Activarea polinuclearelor sub influența C_3 și factorului XII duce la eliberare de enzime lizozomale cu lezări ale MBG (inițiere de neoantigene, respectiv proces autoimun self perpetuat) și de facilitare a acumulării de complexe imune, eliberate de amine vasoactive și de kinine cu rol în creșterea permeabilității vasculare.

Activarea factorului XII și trombocitelor sub influența complexelor imune, a C_3, duce la agregare și coagulare intravasculară, cu tromboembolii ce alterează permeabilitatea vasculară și depunerea de fibrină intracapilară. Depunerile de fibrină constatate microscopooptic și electronic, și detectate prin imunofluorescență cu ser antifibrină, pot suferi degradare fibrinolitică, ajungînd sub formă de produse degradate de fibrină serice și urinare (PDF), ori întreține evolutivitatea lezională la nivelul capilarelor sau extracapilar (NG extracapilară).

8. NEFROPATIA GLOMERULARĂ PRIN ANTICORPI ANTIMEMBRANĂ BAZALĂ GLOMERULARĂ (MBG)

a) **Modelul animal experimental** s-a realizat la o scală variată de animale prin administrarea unui ser antirinichi heteronefrotoxic.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile renale se produc în două faze:

— imediată, heterologă: heteroanticorpii se fixează pe MBG împreună cu C_3, determinînd nefropatie glomerulară proliferativă, cu infiltraţii neutrofile în glomeruli, proteinurie, scădere a filtratului glomerular, urmată după un repaus de cîteva zile de o a doua fază,

— autologă, în care gazda răspunde faţă de antigenul nefrotoxic (heteroanticorpi) administrat, prin anticorpi, care se combină cu heteroanticorpii fixaţi de MBG. Conflictul Ag/ac se soldează cu nefropatie endo şi extracapilară (tip VIII).

Localizarea anticorpului nefrotoxic (gamaglobulină heterogenă) demonstrată în MBG în stadiul precoce al nefritei nefrotoxice, cît şi al imunoglobulinelor gazdei în faza autologă, prin tehnici cu anticorpi fluorescenţi, utilizarea radioizotopului ^{131}I şi electronomicroscopiei, demonstrează un model de depunere al anticorpului anti MBG de-a lungul membranei bazale, subendotelial, neîntrerupt şi liniar.

Nefropatia îmbracă caracter histologic de tip proliferativ, inflamaţia fiind mediată de sistemul C′ — neutrofile şi de fibrinogen-fibrină.

Efectorul nefritei nefrotoxice dependente de C′ este polinuclearul, iar trăsătura fundamentală în stadiul avansat (ziua 6-a) coincizînd cu depunerea imunoglobulinelor gazdei îl constituie depozitul de fibrinogen. Componentele C_{3-4} sînt detectabile de-a lungul membranei bazale atît în stadiul heterolog cît şi autolog.

Un alt model animal experimental este nefropatia indusă prin imunizare cu antigene MBG (auto şi heterologă), la cobai, oaie, iepure, maimuţă, boala fiind produsă de anticorpi anti MBG. Deoarece aceşti anticorpi sînt fixaţi liniar de-a lungul MBG, pot fi detectaţi în circulaţie (în special după dublă nefrectomie), pot fi eluaţi de pe rinichiul bolnav cauzînd nefrită similară prin injectare la miel. Boala poate fi transferată prin circulaţie încrucişată între animale sănătoase şi animale nefritice nefrectomizate bilateral.

Imunizarea cu extract de urină normală (conţinînd antigene MBG) induce la iepure acest tip de nefropatie, uneori boală tubulară, caracterizată prin depunere de anticorpi pe MB tubulară.

b) **Nefropatia glomerulară umană prin anticorpi anti MBG** se traduce prin sindromul Goodpasture, NG rapid progresivă şi unele glomerulonefrite după grefă.

Substratul imunhistopatologic constă din nefropatie glomerulară proliferativă endo şi extracapilară.

Anticorpii anti MBG sînt factorul determinant al bolii, deoarece se depun caracteristic liniar, neîntrerupt, pe MBG, de-a lungul versantului endotelial. Pot fi detectaţi în ser ca anticorpi circulanţi (mai ales la nefrectomizaţi). După ce au fost eluaţi de pe rinichi, înoculaţi la maimuţă, provoacă boala. Determină acelaşi tip de nefropatie glomerulară la rinichiul alotransplantat.

Demonstrarea şi cuantificarea autoanticorpilor anti MBG are importanţă în special în transplantul renal.

Scanned with OKEN Scanner

Aceşti autoanticorpi sînt răspunzători într-o înaltă măsură de apariţia nefritei rapid progresive, cu substrat proliferativ endo şi extracapilar.

În sindromul Goodpasture, rinichiul şi plămînul sînt conectaţi, dovedindu-se prin tehnica anticorpilor fluorescenţi, depunere liniară de Ig pe MB alveolară şi glomerulară, iar anticorpul eluat de pe plămîn determină prin inoculare, maimuţei şi oii, nefrită proliferativă endoextracapilară. Sînt situaţii grave la care nu se detectează C_3, similare cu glomerulonefrita experimentală cu anticorpi anti MBG, nefixatori de complement.

În legătură cu cauza primară ce ar duce la recunoaşterea antigenicităţii MB pulmonare şi MBG există mai multe ipoteze:

- Infecţii respiratorii anterioare, în 25% din cazuri, pot elibera membrană bazală pulmonară, care induce elaborare de anticorpi crossreactanţi cu MBG.
- Infecţii cu germeni ce posedă determinanţi antigenici MBG şi MBP cum ar fi unele suşe de coli ori streptococi, cu determinare de anticorpi crossreactanţi.
- Urmare unei expuneri la fum de hidrocarburi.
- Agenţi chimici eventuali, ce ar explica diferenţele geografice în ceea ce priveşte incidenţa bolii.

Tabloul clinic al sindromului cu anticorpi anti MBG îmbracă o severitate deosebită, prezentînd o intricare în grade diferite de simptome respiratorii (hemoptizii severe) şi renale. Faptul că în unele cazuri simptomatologia era restrînsă sectorului renal, iar anticorpii detectaţi în aceste situaţii nu erau crossreactanţi faţă de alte ţesuturi (spre deosebire de sindromul Goodpasture) s-a tras concluzia că MBG are structură complexă, multiantigenică, iar modelul bolii e funcţie de unul din antigenele faţă de care s-a elaborat autoanticorp; antigen, care poate avea determinanţi comuni cu alte ţesuturi (plămînul) sau nu. În sindromul Goodpasture şi purpura anafilactoidă s-au detectat în depozitele imune numai lanţuri λ şi niciodată lanţuri K.

Ca şi în boala experimentală, evoluţia bolii depinde de cantitatea de anticorp eliberată şi proprietăţile biologice ale acestuia (în special fixarea de C′).

În patologia umană producerea de autoanticorpi anti MBG e susţinută de stimularea continuă antigenică a MBG afectate, explicîndu-se de ce întreruperea acestui mecanism (nefrectomia) poate avea efectul salutar al opririi hemoptiziilor. Se realizează acelaşi mecanism de întrerupere al autoimunităţii ca şi în poliartrita reumatoidă prin sinovectomie chirurgicală ori medicamentoasă.

În bolile renale tubulare şi interstiţiale există următoarele 4 situaţii imunopatologice (771):

1. leziuni tubulointerstiţiale de tipul complexelor imune (LES, crioglobuline, rejecţia grefei);
2. complex anticorp anti MBT — antigen MBT (membrană tubulară bazală);
3. boli tubulo-interstiţiale mediate celular;
4. nefrită tubulo-interstiţială indusă de drog.

Scanned with OKEN Scanner

PATOLOGIA AUTOIMUNĂ BRONCHO-PULMONARĂ

Incidența semnificativă a autoanticorpilor în unele boli broncho-pulmonare a dus la ipoteza că în patogeneza acestor boli ar interveni mecanisme autoimune. În lumina datelor actuale se disting în bolile broncho-pulmonare cu autoanticorpi următoarele grupe morbide:

I. Boli broncho-pulmonare acompaniate de producerea de autoanticorpi organospecifici și neorganospecifici.

II. Manifestări broncho-pulmonare în cursul bolilor cu patogeneză autoimună.

III. Boli pulmonare cu autoanticorpi: sindromul Goodpasture.

I. BOLI BRONCHO-PULMONARE ACOMPANIATE DE PRODUCEREA DE AUTOANTICORPI ORGANOSPECIFICI ȘI ORGANONESPECIFICI

1. PNEUMOCONIOZELE

În pneumoconioze există o incidență crescută a autoanticorpilor antinucleari și a factorilor reumatoizi. Astfel, în boala minerilor de cărbune cu leziuni pulmonare nodulare, fără artropatii, factorii reumatoizi sînt prezenți în 15—48% din cazuri, iar factorii antinucleari într-o incidență și mai crescută. În silicoza cu evoluție rapid progresivă, FAN sînt detectabili în 36%, iar în azbestoză factorii reumatoizi în 28% comparativ cu cei antinucleari în 23%. Incidența autoanticorpilor crește progresiv cu extinderea leziunilor radiologice pulmonare. De asemenea, la 50% din pacienții cu azbestoză cu FAN se constată o inhibare a migrării leucocitare în prezența ADN. Spre deosebire de LES nu se constată asemenea inhibare în prezența nucleoproteinelor. Într-un număr mic de cazuri, la cei cu boala minerilor de cărbune și azbestoză, s-a demonstrat testul de consum al antiglobulinei, prezența de anticorpi față de țesutul conjunctiv al plămînului și față de fibroblastele umane.

Boala evoluează mai rapid la cei cu autoanticorpi, ca și cînd leziunile inițiale s-ar datora unui efect primar al pulberii inhalate, dar cursul bolii este corelat autoanticorpilor elaborați la indivizi predispuși genetic. Posibilitatea, că autoanticorpii antinucleari pot agrava cursul bolii, e confirmată de faptul că evoluția leziunilor în modelele experimentale este accelerată de administrarea de ser ce conține anticorpi antinucleari, deci, probabil printr-un mecanism imunologic de tip III.

Un alt mecanism autoimun ce ar putea interveni în evoluția pneumoconiozelor, consideră că pulberea inhalată de cărbune, siliciu, azbest, ar acționa ca adjuvant în producerea factorilor reumatoizi. La acești pacienți (48%), cu FR, o parte (32%) prezintă și semne clinice de poliartrită reumatoidă (sindrom Caplan), leziuni nodulare pulmonare caracteristice

Scanned with OKEN Scanner

(noduli Caplan). Studiile de imunofluorescenţă directă ale acestor noduli demonstrează prezenţa Ig şi C′, iar plasmocitele mărginaşe nodulilor conţin FR. Deteriorarea funcţională a macrofagelor s-ar datora autoanticorpilor, printre care şi factorilor reumatoizi: pulbere → rol adjuvant → FR → → deteriorare M∅ → clearance defectuos → pneumoconioză.

Fie că pulberea acţionează asupra selfului inducîndu-i neoantigenicitate, fie că prin efect adjuvant iniţiază autoanticorposinteză (FR) nu trebuie uitat rolul primordial jucat de factorii genetici în marele proces al pierderii toleranţei imunitare.

2. BRONCHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Bronchopneumopatia obstructivă cronică este un sindrom obstructiv cronic al căilor aeriene distale sub diviziunea 12, cu evoluţie progredientă şi cuprinde bronşita cronică şi emfizemul pulmonar.

Cercetările multidirecţionale nu au confirmat rolul infecţiilor, poluanţilor şi tutunului drept cauză principală a obstrucţiei progresive şi ireversibile a căilor aeriene distale în BPOC (1306).

În schimb se recunoaşte unanim că BPOC este o boală specific umană, cu incidenţă ce creşte cu vîrsta şi cu predominenţă semnificativă la bărbaţi (1305).

De asemenea se cunoaşte că în BPOC este o incidenţă semnificativ crescută a factorilor antinucleari (28%), factorilor reumatoizi (8,6%), autoanticorpilor antitiroidieni (17%) (1300), anticorpilor antimuşchi neted (12,5%). Astfel, BPOC poate fi considerată caracteristică prin frecvenţă particulară a FR, FAN şi anticorpilor antitiroidieni.

Studiul epidemiologic pe care l-am efectuat pe un eşantion de aceeaşi profesie, coroborat cu ale altor autori pe eşantioane diverse ca mediu geografic ori activitate, a arătat similitudine a curbei logaritmice a prevalenţei de vîrstă şi sex în BPOC, indiferent de mediu, fapt care ne-a condus la intuirea unui model matematic al bolii respective (1300, 1304, 1306).

Pe baza analizei matematice a prevalenţei de vîrstă şi sex a unui eşantion de aceeaşi profesie, cît şi a verificării testelor bazate pe studii clinice, statistice şi familiale, se poate conchide că BPOC este o boală comună, cu ereditate poligenică, dar în acelaşi timp boală de poliautoagresiune (1306).

Atît clinic cît şi ca mecanism etiopatogenic la nivel genetic, BPOC se prezintă ca un conglomerat de evenimente (1304, 1306).

Subpopulaţiile predispuse la naştere arată o diferenţă de sex: bărbaţi 29%, femei 11% (1304, 1306).

Conglomeratul de evenimente ce ar iniţia boala are loc în limfocitele stem medulare, celule dotate cu un înalt grad de metastabilitate; numărul de limfocite stem mutante fiind de 2—3, cu 1—2 mutaţii în cadrul unui limfocit (1304, 1306).

Între ultimul eveniment mutaţional şi apariţia bolii se desfăşoară perioada latentă asupra căreia acţionează factorii de mediu şi infecţia, ceea ce dă bolii un aspect multifactorial. Valorile perioadei latente pentru fumători fiind ridicate (T=28—30) faţă de 6—9 ani pentru nefumători, com-

Scanned with OKEN Scanner

parativ cu valorile S_0 care sînt egale, demonstrează că fumatul este un factor de mediu care se suprapune mecanismului genetic al bolii, modificînd perioada latentă (1305, 1306).

Este probabil ca în situaţia n=2; k=2 să se realizeze o preponderenţă bronşitică, iar în cazul n=3; k=2 preponderenţă emfizematoasă.

Ţesutul ţintă atacat de limfocitele aberante este probabil cel elastic.

3. HEMOSIDEROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Afecţiune rară, întîlnită la copii, egal repartizată la ambele sexe, este inclusă în boli cu patogenie autoimună, din cauza incidenţei crescute a eozinofiliei (15% din cazuri), a autoanticorpilor antinucleari (23%), a factorilor reumatoizi (31%), a plasmocitelor în sistemul reticuloendotelial, a aglomerării mastocitelor în septurile interalveolare, a aglutininelor serice, cît şi din cauza agregării cu alte boli autoimune (poliartrita reumatoidă, nefropatii glomerulare primitive etc.). Experimental s-au obţinut leziuni similare prin inoculare de anticorpi antiplămîn. La om, nodulii peribronşici din plămînul postransplant sînt asemănători cu cei din hemosideroza pulmonară idiopatică.

Histopatologic, se constată modificări la nivelul capilarelor alveolare asemănătoare celor din nefrita experimentală prin ser heterolog, iar tipul de depozite este similar celor din nefrita lupică.

4. ASTMUL BRONŞIC

Intervenţia mecanismelor autoimune în astmul bronşic intrinsec se bazează pe incidenţa crescută a agregării bolii cu condiţii autoimune: tiroidita autoimună, gastrita autoimună, anemia pernicioasă, poliartrita reumatoidă, autoanticorpi organ specifici şi organ nespecifici, cît mai ales prin semnalarea la gemenii univitelini a succesiunii tiroidită autoimună-astm intrinsec.

Se întîlnesc în astmul bronşic intrinsec autoanticorpi serici, în special antitiroidieni, antimucoasă gastrică şi antinucleari. Autoanticorpii antimuşchi neted, întîlniţi în 21% din cazurile de astm intrinsec sînt de tip IgG, iar în 23% IgG şi IgM.

Se ştie că anticorpii antimuşchi neted se clasifică după aspectul morfologic al imunofluorescenţei în tipurile V, G, T. Tipul T apare în astm şi în BPOC; tipul G în astmul intrinsec, bronşita cronică (BPOC) şi la normal; tipul V la toate categoriile; IgM în astm şi la normali, niciodată în BPOC.

Astfel, după Passaleva A. şi Ricci M. se stabilesc următoarele diferenţieri:

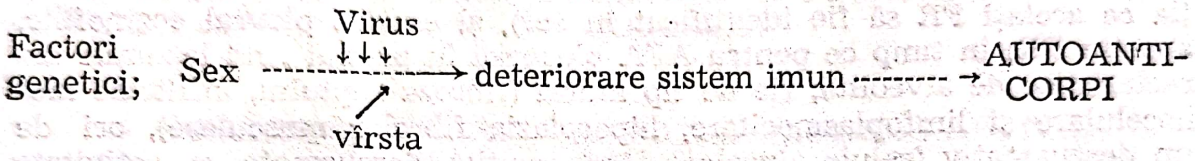
	IgM	IgG	Fluorescenţa V	G	T	IgG	IgA	IgM	C'
Astm extrinsec	+	+	+	0	+	+	+	+	+
Astm intrinsec	+	+	+	+	+	+	+	+	+
BPOC	0	+	+	+	+	+	+	0	0
Normal	+	+	+	+	0	0	0	0	0

Imunofluorescenţa directă oferă pe biopsia bronşică, la 61% din astmatici (astm intrinsec), imagine de depozite de Ig G, A, M la nivelul membranei bazale şi fracţiuni ale complementului pe bronhii de ordin 2° şi 3°. Fluorescenţa este bine definită, de intensitate mică, difuză, continuă de-a lungul MB ori localizată în mici îngrămădiri discontinui, granulare. Aceste imagini apar în astmul intrinsec, dar şi în BPOC.

Frecvenţa crescută a autoanticorpilor antimuşchi neted din cursul astmului intrinsec creşte cu vîrsta şi în special la sexul feminin.

Atacurile astmatice sînt corelate infecţiilor virale.

Se poate rezuma: factorii genetici predispozanţi, sexul, înaintarea în vîrstă, infecţiile virale sînt factori care duc la alterarea sistemului imun, care se traduce prin autoanticorposinteză (în special antimuşchi neted).



5. ALVEOLITA FIBROZANTĂ AUTOIMUNĂ (AFA)

Este un termen operaţional care conectează pneumonia descuamativă interstiţială (alveolita fibrozantă de tip descuamativ) (1295), cu fibroza interstiţială difuză (alveolita fibrozantă de tip mural), întrucît recunosc un denominator patogenic comun, autoimun. Argumentele care pledează pentru mecanismul patogenic autoimun sînt:

- Hipergamaglobulinemia.
- Agregarea cu alte boli autoimune (poliartrita reumatoidă, s. Sjögren, dermatomiozita, hepatita cronică activă, polimiozita, acidoza tubulară renală, boala coeliacă).
- Anomalii imunologice exprimate prin:

— autoanticorpi nespecifici de organ (FAN=37%; FR=31%); antimitocondriali (13%), antimuşchi neted (10%). Întrucît alte alveolite fibrozante cu etiologie cunoscută şi boli pulmonare cu distrugeri de parenchim nu prezintă această anomalie imunologică, iar elaborarea de autoanticorpi multipli în AFA este precoce şi persistentă, constituie argument în plus pentru o diateză specială autoimună la aceşti bolnavi;

— autoanticorpi specifici de organ fixatori de complement (27%);

— abundenţa de infiltrate limfoplasmocitare în biopsiile pulmonare ale bolnavilor cu AFA;

— depozitare de C′ şi Ig pe peretele capilar al septului intraalveolar, detectat prin metode imunofluorescente (1271) în 25% din cazuri şi cu prezenţă concomitentă în ser a factorilor antinucleari;

— sensibilizarea limfocitelor la antigene nucleare şi ADN exprimate prin testul blastogenezei şi MIF;

— incidenţă crescută a anticorpilor antiplămîn;

— răspuns favorabil la corticoterapie şi imunosupresive;

— producere experimentală a leziunilor interstiţiale prin instilare intratraheală a serului antiplămîn;

Scanned with OKEN Scanner

— existența materialului eozinofil asemănător depozitelor de complexe imune;

— agregare familială a bolii și autoanticorpilor multipli în cazul alveolitei fibrozante de tip mural;

— conglomerate de plasmocite la nivelul mucoasei bronșice și uneori prezența de macrofage ce înglobează IgG și C′;

— autoanticorpii sînt corelați *nu* cu fenomenele de scleroză tisulară ci cu mecanismul patogenic determinativ al leziunilor.

În situațiile de asocieri cu PR, investigațiile histoimunologice pot stabili partea ce-i revine fiecărei dintre cele două boli, încît nici una din afecțiuni nu poate fi încorporată celeilalte, ca formă particulară de boală. Nodulii reumatoizi subcutanați și intrapulmonari, titrul înalt al FR, eventualitatea deteriorării peretelui alveolar prin depozite de FR-Ig (cu condiția ca același FR să fie identificat în ser), și exudat pleural eozinofilic, aparțin PR; în timp ce pentru AFA pledează în primul rînd leziunile caracteristice de alveolită, fie de tip mural (fibroza septului, infiltrate mononucelulare și limfoplasmocitare, hiperplazia fibrelor musculare), ori de tip descuamativ (celule alveolare PAS pozitive descuamate, cu activitate metabolică intensă și lizozomi, înlocuirea pneumocitelor lamelare cu cele granulare).

În tipul descuamativ, IgG și C_3 prezintă model granular de depozit, de-a lungul peretelui alveolar; în tipul uzual, în interiorul pereților alveolari; iar în fibroza murală, lipsește C_3. Cînd intervine fibrozarea se pare că imunocomplexele nu mai sînt prezente (1152).

Două elemente în plus în stabilirea diagnosticului, le constituie pe de o parte, elementul pozitiv caracteristic radiologic, a voalării neomogene hilobazale ce respectă vîrfurile, ori eventuale imagini reticulo-nodulare, iar pe de altă parte elementul negativ, caracteristic, al lipsei granulomului, a noxelor pulbere în antecedente și penuria datelor clinice pulmonare.

II. IMPLICAȚII PLEURO-PULMONARE ÎN CURSUL BOLILOR AUTOIMUNE

1. SINDROMUL CAPLAN

Constă din asocierea leziunilor fibronodulare pulmonare și poliartrita reumatoidă, survenind la mineri de cărbune, în silicoză, azbestoză și alte pneumoconioze.

La minerii de cărbune cu leziuni pulmonare fibronodulare incidența manifestărilor clinice ale poliartritei reumatoide este 32%, iar la cei fără alterări articulare, factorul reumatoid se întîlnește în 48% din cazuri.

La nivelul nodulilor radiologic fibrosclerotici, imunofluorescența directă detectează depozite de imunoglobulină și complement, iar în celulele plasmatice din zona lezională se găsesc factori reumatoizi.

Pulberea ar acționa ca adjuvant în vederea producerii de FR.

Scanned with OKEN Scanner

2. ARTRITA REUMATOIDA

În evoluția acestei boli autoimune pot surveni revărsate pleurale, noduli pulmonari necrobiotici, fibroză alveolară.

În revărsatele pleurale se întîlnesc celule mononucleare, eozinofile și factori reumatoizi.

Nodulii pulmonari necrobiotici sînt analogi nodulilor subcutani. Ei pot preceda suferința articulară și pot evolua spre leziuni cavitare identificabile radiologic.

Fibroza alveolară survine de obicei în cazurile cu noduli subcutanați și titruri înalte de FR, cu depozite în capilarele glomerulare de Ig G și Ig M. Fibroza alveolară se datorează depozitelor de complexe reumatoide cu întregul cortegiu al activării complementului.

3. SINDROMUL SJÖGREN, HEPATITA CRONICĂ ACTIVĂ, DERMATOMIOZITA

Se pot complica cu leziuni pleuropulmonare al căror mecanism patogenic îl constituie tot boala de depozit imunologic.

4. LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT

Interesarea pleuro-pulmonară în cursul lupusului eritematos diseminat este destul de frecventă (48—95% din cazuri), fiind reprezentată de pleurezii, pneumonii și fibroză pulmonară.

Revărsatele pleurale, uni- și bilaterale, întîlnite la 56% din bolnavii lupici, reprezintă pe departe cea mai frecventă complicație respiratorie. În lichidul pleural se pot găsi alături de celule mononucleare și anticorpi antinucleari în titruri crescute.

Leziunile pneumonice se traduc radiologic prin infiltrate difuze localizate de obicei spre baze, aspecte de tipul infarctului pulmonar, ori zone atelectatice. Cointeresarea pleuro-pericardică este relativ frecventă, iar leziunile histopatologice se caracterizează prin vasculite arteriolare, hialinizare a membranei alveolare, edem interstițial și trombi capilari.

Fibroza alveolară, întîlnită la 15% din bolnavi creează dificultăți de diagnostic cu alveolita fibrozantă autoimună cu factori antinucleari. Din această cauză stabilirea diagnosticului va trebui să asculte de criteriile ARA și nu de prezența exclusivă a anticorpilor antinucleari.

Patogeneza leziunilor pleuropulmonare în cursul LES se datorează pe de o parte formării complexelor imune cu depozite endoarteriolare, pericapilare și interalveolare, cu activare consecutivă a complementului, iar pe de altă parte intervenției fenomenelor citotoxice ale limfocitelor activate. Natura anticorpilor precipitanți sau neprecipitanți hotărăște locul de elecție al depunerii complexelor imune. În cazul anticorpilor precipitanți, la nivelul pulmonar, iar în cazul celor neprecipitanți, la nivelul renal.

Scanned with OKEN Scanner

Limfocitele bolnavilor lupici cu manifestări pleuro-pulmonare produc in vitro factori solubili (în special LIL) în prezența antigenelor derivate din nucleu. Spre deosebire de fibroza pulmonară criptogenetică ori de azbestoză, atît transformarea limfocitară cît și fenomenul inhibării migrării leucocitare, au loc la acești bolnavi lupici și în prezența nucleelor izolate și a nucleoproteinelor. Așadar, intervenția fenomenelor de citotoxicitate limfocitară în patogeneza leziunilor pleuropulmonare poate fi demonstrată prin tehnica transformării limfocitare și a testelor de citotoxicitate aplicate limfocitelor acestor bolnavi, in vitro.

Scanned with OKEN Scanner

XI. BOLILE COMUNE

Alte boli neîncadrate oficial ca „autoimune", dar care fac parte din categoria bolilor comune, cu determinism multifactorial sau poligenic, au caracteristici clinice, de laborator şi stochastice precum şi particularităţi familiale similare bolilor autoimune, prin perturbarea toleranţei imunitare.

Asemenea boli ca ulcerul duodenal, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială esenţială etc., cuprind subpopulaţii genetice „de risc" ce variază procentual de la o boală la alta. Se remarcă adesea o diferenţă legată de sex a subpopulaţiei riscante, diferenţă ce poate ţine de alele ale cromosomului X ori Y.

Întrucît problema generală a statisticii matematice este aceea a modelului stochastic, intuirea modelului bolilor comune şi autoimune (168, 169, 1306), caracterizat prin cîţiva parametri, ne-a condus în continuare la obţinerea prin metode matematice pentru HTA esenţială (1307), BPOC (1300, 1303, 1304), ulcerul duodenal (1304) a valorilor parametrilor care se potrivesc cel mai bine cu determinările statistice înregistrate şi putem spune în urma analizei matematice că modelul cu valorile parametrilor, determinate prin metoda anterioară (pag. 146), verifică bine datele înregistrate, adică le validează.

Din interpretarea matematică a materialului stochastic rezultă că BPOC, ulcerul duodenal, hipertensiunea arterială esenţială, diabetul zaharat etc., pot fi considerate boli de poliautoagresiune (confirmînd ipoteza lui Mackay, Hislop, Burch în cazul ulcerului duodenal şi al diabetului zaharat (1300, 1303, 1304, 1306).

Cele trei categorii de factori interesaţi în etiologia autoimunităţii (179) sînt prezente şi în cazul bolilor comune:

1. Factorul genetic care stabileşte riscul de boală pentru o subpopulaţie, cu diferenţă legată de sex (BPOC, ulcerul duodenal), rezidă pe de o parte în starea metastabilă a celulelor sistemului *selfmonitoring* al imunităţii (limfocitul stem medular), iar pe de altă parte probabil într-un anu-

mit lincaj al locusului D din sistemul HLA cu regiunea Ir-Ia, imprimînd o informaţie în plus etajului subiacent, cu exprimare fenotipică la nivelul a 2—3 limfocite stem medulare, de „slăbire genetică", dereglare corelabilă legilor radioactivităţii.

2. Factorul de mediu, care influenţează exclusiv perioada de latenţă a bolii, constituit din particule, poluanţi ori germeni, subliniindu-se determinismul poligenic al infecţiei. Factorii de mediu pot acţiona, fie prin suprasolicitarea rezervei imunologice în limfocite stem — via macrofage, limfocite B sintetizatoare de anticorpi — (tutun, pulberi, infecţii, poluări, stresuri), fie prin cupluri self/haptenă, ori cupluri haptenă/cărăuş (în care fragmentul echivalent haptenei e reprezentat de ţesutul propriu, iar cel al cărăuşului de antigene ale non-selfului), fie prin modificări ale lc T, (de ex. tutunul) ducînd la diminuarea răspunsului proliferant al lc T la mitogene şi contribuind la agravarea bolii (63).

3. Factorul accidental, care determină la o persoană predispusă actualizarea mecanismului de iniţiere a bolii şi care pe baza observaţiilor stochastice a fost considerată ca mutaţie somatică. Surplusul de energie de la nivelul limfocitului medular, care-i asigură metastabilitatea, în urma mutaţiilor secvenţiale, cu rata lamba, se elimină pe principiul minimei energii, avînd loc o schimbare în ponderea stărilor virtuale, o tăietură în instabilitatea limfocitului ce asigură negentropia. Cu probabilitate crescută apar o sumă de situaţii noi, în care stările virtuale trec în stări fixe, stabile, entropice, patologice, caraterizate pe de o parte prin imposibilitatea dediferenţierii, iar pe de altă parte prin caracterul proliferant, clonal, autoagresiv, cît şi prin rezistenţa la procesul de recunoaştere a selfului. Dezordinile autoimune se subordonează patologiei limfocitare, iar evenimentele mutaţionale somatice au loc în măduvă, centrala sistemului imunologic, unde apar modificări primare (1300, 1302, 1306, 1308), care la rîndul lor vor antrena bolile sistemice ce afectează un număr astronomic de celule ţintă, într-una, ori mai multe regiuni ale corpului.

În bolile comune, în urma cîtorva mutaţii secvenţiale petrecute la nivelul limfocitelor stem medulare, s-ar dezvolta rezistenţă la controlul self-monitoring imunologic, aceste limfocite avînd şi tipul de receptor imun care le-ar permite a reactiva cu antigene ale selfului.

Dacă limfocitele mutante găsesc o sursă accesibilă de autoantigene, sînt stimulate, se multiplică proliferînd astfel clone de limfocite aberante, care finalizează atacul asupra antigenelor selfului, suprasolicitînd în cadrul bolilor comune mecanismul polifactorial al caracterelor, cu împingere spre dreapta a pragului de risc, rezultînd după o perioadă de latenţă emergenţa bolii. Fiind vorba de mai mult decît un clon de limfocite, ne găsim în cadrul poliautoagresiunii.

Acestei baze genetice i se pot adăuga elemente de autoimunitate prin perturbarea antigenică, ceea ce explică aspectul proteiform al bolii, asociere de entităţi morbide, ori trecere dintr-o boală în alta.

Studiul epidemiologic al bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) s-a făcut pe un eşantion definit prin aceeaşi profesie, de sexe şi vîrste diferite, în Centrala Industriei Confecţiilor—Bucureşti. Au răspuns la chestionarul privind simptomele respiratorii 3084 subiecţi, dintre care 469 bărbaţi şi 2 615 femei. S-a stabilit prevalenţa BPOC într-o proporţie de 22,4% la bărbaţi şi de 7,9% la femei, cu rata de sex 3 M/1 F. Inves-

tigaţiile complexe au stabilit că toţi bolnavii erau de tip B (1300, 1301, 1303, 1306).

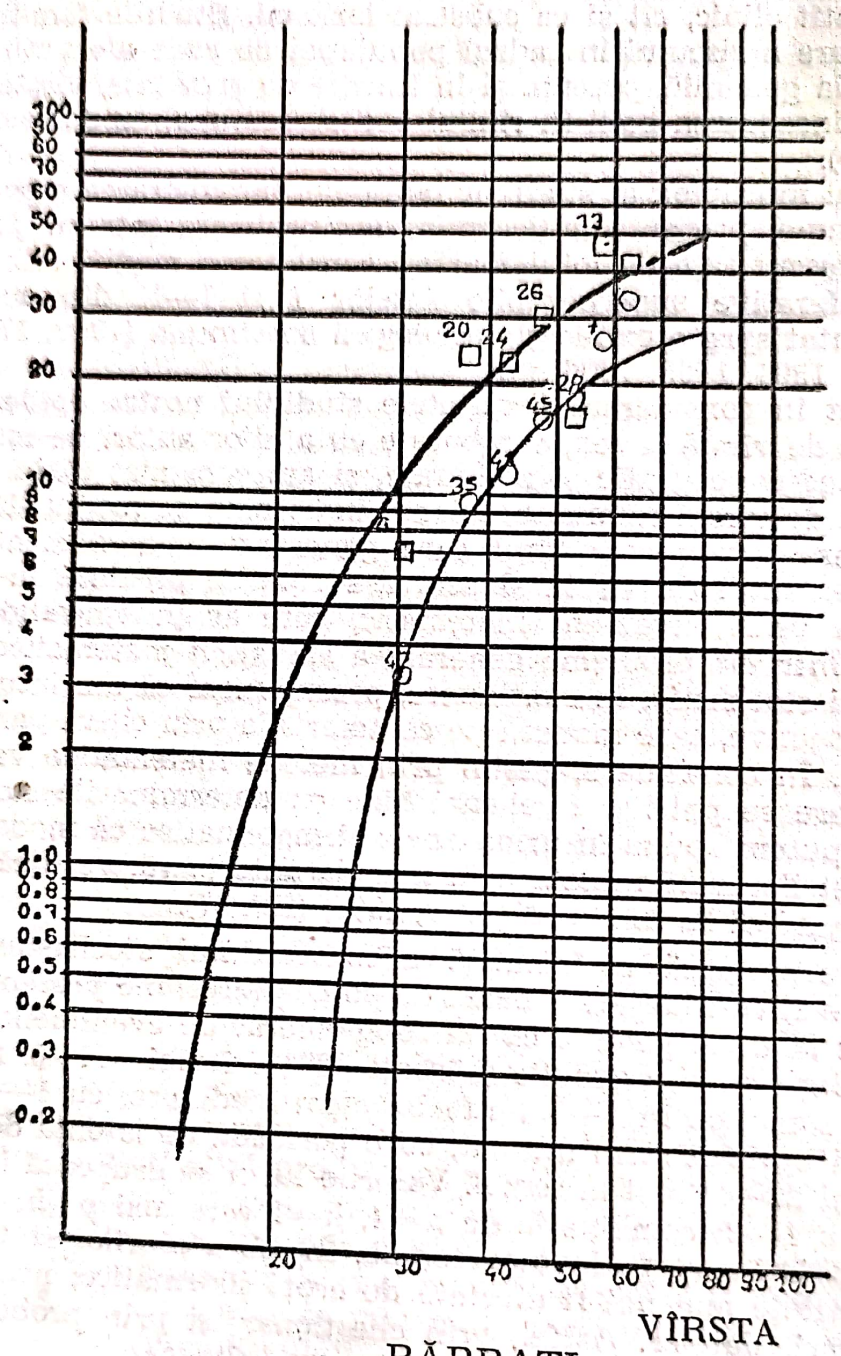
S-a constatat că BPOC este o boală ce manifestă o variaţie cantitativă continuă, atît clinic, cît şi ca substrat lezional. Studiile familiale au arătat o creştere a riscului în cadrul populaţiei de rude ale probanzilor faţă de populaţia generală, precum şi în funcţie de gravitate, vîrstă şi sex (M), permiţînd încadrarea bolii în rîndul bolilor comune, cu determinism poligenic (1300).

Aspectul multiplex al studiilor familiale, înregistrarea asocierii cu alte condiţii imune, prezenţa anticorpilor antitiroidieni într-un procent semnificativ crescut faţă de lotul martor, constatarea modificărilor medulare imunoproliferative superpozabile fazelor I şi I—II din autoagresiune ne-au orientat spre o explicaţie etiologică autoimună (1300, 175, 176, 882, 1301, 1303, 1304, 1305, 1306).

Am luat în considerare rezultatele studiului nostru epidemiologic, al prevalenţei de vîrstă şi sex, coroborate cu a altor autori pe eşantioane diverse ca mediu geografic şi activitate, şi am constatat că în toate curba prevalenţei de vîrstă rămîne constantă indiferent de mediu (1300). Ne-am întrebat care este mecanismul care generează o asemenea distribuţie. Curba prevalenţei de vîrstă şi sex, aşa cum se prezintă în BPOC este susceptibilă unui tratament matematic, care ar putea valida o ipoteză etiologică. Întrucît problema generală a statisticii matematice este aceea a modelului stochastic, în continuare, presupunem că am intuit un model al bolii respective, care model este caracteristic prin cîţiva parametri (169, 1300, 1306). În continuare, găsim prin metode matematice valorile parametrilor, care se potrivesc cel mai bine cu determinările statistice înregistrate şi putem spune în urma analizei matematice că modelul cu valorile parametrilor determinate prin metoda anterioară, verifică bine datele înregistrate, adică le validează (1300, 1306) (fig. 37).

Din interpretarea matematică a materialului stochastic rezultă că BPOC poate fi considerată o boală de poliautogresiune prezentîndu-se atît clinic cît şi la nivel genetic ca un conglomerat de evenimente, survenind la subpopulaţii cu risc genetic (bărbaţi=29%, femei=11%), fiind iniţiată de mutaţii somatice în 2—3 limfocite stem medulare, cu 1—2 mutaţii în cadrul unui limfocit stem mutant, cu o perioadă de latenţă de 16—20 ani la bărbaţi şi 22—26 ani la femei. Valorile lui n se grupează în jurul 1—3 iar ale lui k 1—2; combinaţia de n=1, k=1 este mai puţin concludentă, orientînd BPOC spre poliautoagresiune. În afara erorilor statistice, considerăm că datele mai pot fi afectate de erori sistematice, nealeatorii, însă inerente luării datelor. Astfel, prin chestionar şi prin probe funcţionale pot scăpa cazurile preclinice. De asemenea, alte cazuri ce nu constituie BPOC pot fi incluse în această situaţie de boală: este posibil ca la fumători să fie incluşi mai mulţi decît bolnavii de BPOC propriu-zişi (în special acele cazuri de BPOC care se „vindecă" după suspendarea tutunului). O multitudine de cazuri scapă studiului, datorită morţii premature, pensionării etc. În sfîrşit, statistica poate fi modificată prin elementele de neadevăr aduse de categoria fumătorilor, persoane bine tipizate din punct de vedere psihologic. Aceste erori sistematice ne-au justificat extinderea modelului folosit. Faptul că n păstrează valori 2—3, iar k=2, obţinîndu-se bune potriviri ale modelului cu datele experimentale, atît pentru femei/

Scanned with OKEN Scanner



Studiul prevalenței de vîrstă și sex în BPOC: n=2—3; k=1—2. Ecuația curbei teoretice la bărbați corectată pentru perioada de latență T=16—20 ani; $Pt=0,29\ (1-e^{-\lambda t})^5$ unde $\lambda=0,0043-0,012$, iar la femei corectată pentru a perioadă de latență T=22—26 ani: $Pt=0,11\ (1-e^{-\lambda t})^5$ unde $\lambda=0,0046-0,015$.

Fig. 37

bărbați, fumători/nefumători, probează validarea modelului, fiind necesară deci obținerea pentru același n, k, So a unor valori pentru factorii modificați de ecologic (T).

Ne aşteptam ca fumătorii să fie mai mulţi decît nefumătorii. De aceea am forţat modelul indicînd aceeaşi predispoziţie atît fumătorilor cît şi nefumătorilor, apropiindu-ne ca urmare a acestui fapt de adevăr, adică tragerea la lumină a cazurilor nemanifestate la nefumători (din cauza unui T cu valoare crescută) şi tăierea la fumători a situaţiilor false (printre care incriminări exclusive ale căilor centrale bronşice), atenuînd prin acest tratament erorile sistematice.

În urma acestei analize efectuate asupra eşantionului de bărbaţi rezultă drept cele mai posibile valori (fig. 37):

$So=28—29\%$ $n=3$ $T_{fumăt.}=6—9$ ani $T_{nefumăt.}=28—29$ ani
$k=2$ $\lambda_{fumători}=0{,}004—0{,}0045$
$\lambda_{nefumători}=0{,}012—0{,}015$

Perioada de latenţă (T) este sensibil egală la ambele sexe (nefumători) sugerînd că substratul autoagresiunii în BPOC îl constituie autoanticorpii, explicîndu-se lipsa infiltraţiilor limfocitare BPOC. În schimb, este posibil ca împotriva clonelor aberante, organismul să se apere cu anticorpi, explicîndu-se eficienţa crescută la femei (anticorpul complementar clonelor aberante depinzînd de polipeptizii codificaţi de genele structurale de pe cromosomul X), detaliile statistice ale predominenţei specifice cu sexul, perioadele de remisiune caracteristice bolii cît şi ale exacerbărilor ce însoţesc infecţiile (existînd competiţia cu anticorpul de apărare), dar mai ales prin incidenţa crescută a BPOC în situaţii de deficit imunoglobulinic (Ig AS, G, M).

Studiul epidemiologic al ulcerului duodenal s-a efectuat pe un eşantion definit prin aceeaşi profesie, de sexe şi vîrste diferite, în Centrala Industriei Confecţiilor—Bucureşti.

Populaţia examinată a fost de 18 637 subiecţi, din care 2 591 bărbaţi şi 16 046 femei, criteriile de diagnostic fiind întrunite la 520 de bolnavi, din care 230 bărbaţi şi 290 femei, cu rata de sex 4M/1F.

Existenţa unei substanţiale asocieri cu alte boli comune (BPOC, HTA etc.), prezenţa bolii la alţi membri de familie într-o proporţie de 12,3% sugerează în ulcerul duodenal un substrat genetic cu diferenţă legată de sex.

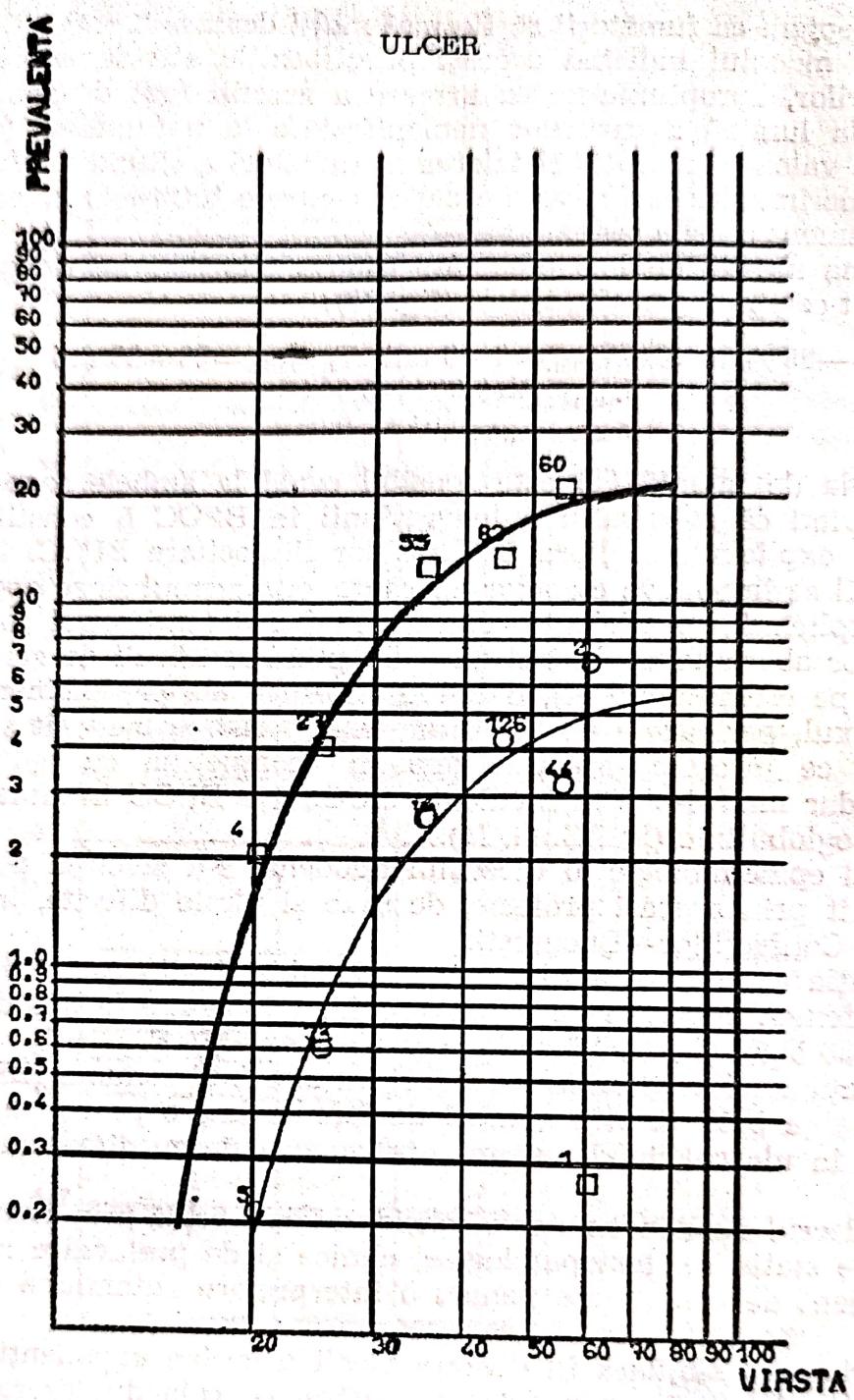
Deşi ulcerul duodenal nu este considerat ca o boală prin autoagresiune, totuşi date statistice, histopatologice, clinice şi de prelucrare matematică sînt suficient de consistente pentru o interpretare autoimună (169, 1300, 1304).

Reproducerea similară în diverse medii a curbei exponenţiale a prevalenţei de vîrstă şi sex a datelor noastre, cu cele din literatură, ne-a permis în urma interpretării lor matematice, să găsim următoarele valori (fig. 38):

bărbaţi —	$n=3$	femei —	$n=3$
	$r=1$		$r=1$
	$\lambda=12$		$\lambda=14$
	$k=0{,}0687$		$k=0{,}0637$
	$S=21{,}7\%$		$S=5{,}86\%$

Acestea confirmă ipoteza lui Mackay, Hislop şi Burch potrivit căreia ulcerul duodenal poate fi considerat drept o boală poliautoagresivă, sur-

Scanned with OKEN Scanner



Studiul prevalenței de vîrstă și sex în ulcerul duodenal: n=3; r=1. Ecuația curbei teoretice la bărbați corectată pentru perioadă de latență de 12 ani: $Pt=0,2(1-e^{-kt})^3$, unde $k=0,0687$, iar la femei de 14 ani (sensibil egală față de bărbați): $Pt=0,05(1-e^{-kt})^3$, unde $k=0,0637$ (sensibil egală față de bărbați).

Fig. 38

venind la subpopulații cu risc genetic (bărbați—21,7%); (femei—5,86%), fiind inițiată de mutații somatice în 3 limfocite stem medulare, cu perioadă de latență de 12 ani la bărbați și 14 ani la femei, cu o rată mutațională de $6{,}8\times10^{-3}$ an $^{-1}$ la bărbați și $6{,}3\times10^{-3}$ an $^{-1}$ la femei (fig. 38).

Existența factorului ereditar în hipertensiunea arterială esențială este un fapt stabilit pe baza observațiilor privind agregarea familială a bolii, a incidenței crescute la populații cu particularități rasiale, cît și de transmitere încrucișată între hipertensiune și alte boli comune ca ateroscleroza (1307), obezitatea, diabetul, BPOC (1300). De asemenea s-a raportat incidența crescută a anticorpilor antinucleari în HTA (1391) și nivele înalte de IgG și IgM (901).

Rinichiul este organul central al menținerii stării normotensive (1307).

S-a sugerat (1377) că hipertensiunea renală postinfarct renal, ori după injecția de țesut renal se datorează unui mecanism imunologic. Studii experimentale ulterioare au realizat un transfer al hipertensiunii arteriale determinate de infarct renal, cu limfocite viabile șobolanilor toleranți imunologic, prin pretratament neonatal cu celule splenice (1307).

S-a efectuat studiul epidemiologic al HTA pe două loturi de muncitori dintr-o întreprindere de confecții și tricotaje. Un prim lot de 5 133 muncitori, dintre care 668 bărbați și 4 465 femei, iar al doilea lot mai omogen, de 521 muncitori, dintre care 139 bărbați și 383 femei.

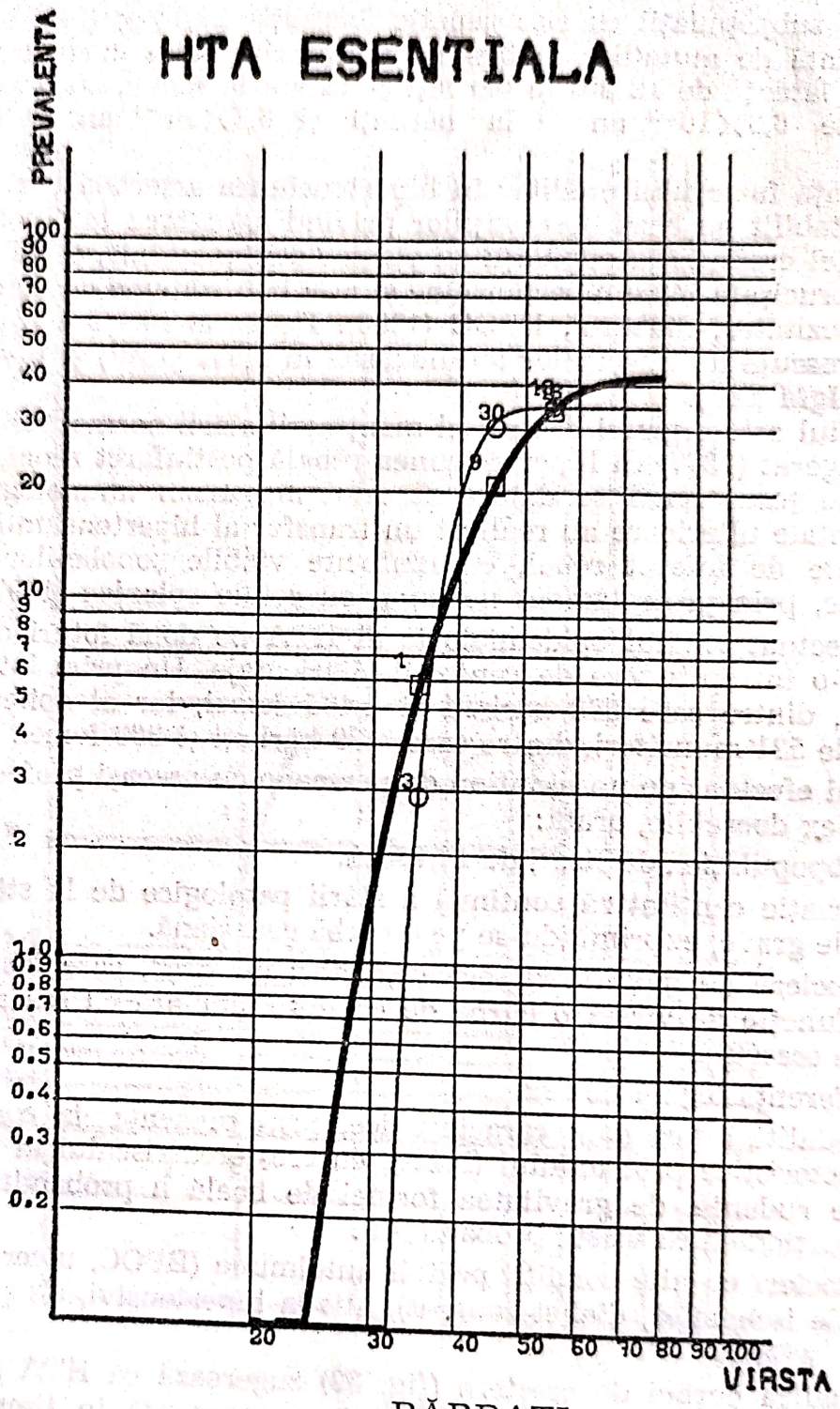
Studiul efectuat pe un eșantion de persoane cu aceeași profesie, dar de vîrstă și sex deosebite, arată:

- Subpopulație „de risc", de 14,738%.
- Variație cantitativă continuă a stării patologice de la stări subclinice la cele grave, exprimîndu-se pe o curbă gaussiană.
- Asociere de modificări serice „factori de risc", care însă nu prezintă în funcție de vîrstă o curbă de creștere similară cu cea a valorilor tensionale crescute.
- Diferență legată de sex.
- Modalități familiale caracteristice, prin prezența la congeneri a bolii caracteristice probandului (HTA), cu creșterea riscului în funcție de gradul de rudenie, de gravitatea formei de boală a probandului și invers proporțională cu vîrsta probandului.
- Asocieri cu alte condiții posibil autoimune (BPOC, ulcer duodenal, cardiopatie ischemică, diabet zaharat), atît la hipertensivi, cît și la rudele acestuia.
- Analiza curbei de creștere (fig. 39) sugerează că HTA apare prin acumularea unor evenimente rare, a căror constanță în timp pledează pentru identificarea lor cu mutații spontane somatice (fig. 39).

Panta curbei de creștere ar indica numărul de mutații somatice, de clone aberante redeșteptate, necesare inițierii bolii (169, 1304).

Aspectul multiplex al studiilor familiale, înregistrarea asocierii cu alte condiții autoimune (BPOC, ulcer duodenal, cardiopatie ischemică, diabet zaharat), reproducerea curbei exponențiale a prevalenței de vîrstă și sex ca o curbă sugerînd autoimunitatea prin perturbarea toleranței imunitare (1300), ne-a orientat spre o explicație etiologică autoimună.

Scanned with OKEN Scanner



Studiul prevalenței de vîrstă și sex în hipertensiunea arterială esențială: n=2; r=2
Ecuația curbei teoretice la bărbați, corectată pentru perioadă de latență de 19 ani

$$Pt=0,4\ (1-e^{-kt4})\ \text{unde}\ k=0,0185$$

iar la femei, corectată pentru o perioadă de latență de 30 ani

$$Pt=0,3\ (1-e^{-kt4})\ \text{unde}\ k=0,135$$

(aproximativ de 10 ori față de bărbați)

Fig. 39

Din interpretarea matematică a materialului stochastic rezultă că hipertensiunea arterială esenţială poate fi considerată boală de poliautoagresiune.

În hipertensiunea arterială esenţială (1307), poliautoagresiunea survine la subpopulaţii (bărbaţi 41%, femei 34%), cu diferenţă nesemnificativă de sex, fiind iniţiată de 4 mutaţii somatice în două limfocite stem medulare, cu cîte două mutaţii în cadrul fiecărui lc stem mutant, cu rată mutaţională (bărbaţi 0,0185, femei 0,135) şi perioadă latentă (bărbaţi 19 ani, femei 30 de ani), sugerînd că măcar un eveniment mutaţional ar fi avut loc la nivelul cromozomului X şi că substratul ar fi constituit din limfocite purtătoare pe membrană de autoanticorpi (169).

DIABETUL ZAHARAT

Departe de a constitui o simplă deviaţie de ordin cantitativ la extremitatea unei curbe Laplace-Gauss, diabetul zaharat este mai mult decît o boală cu determinism poligenic. Această dezordine îmbracă în manifestările sale gradaţiile unei repartiţii normale ale unor variabile aleatorii de tip comun, iar rolul deosebit al autoimunităţii antipancreatice în etiologia diabetului zaharat a fost luat în consideraţie pe baza modelelor animale, a anomaliilor genetice şi imunologice, cît şi a studiilor stochastice. Complexele insulină-antiinsulină, cît şi asinergismul endoteliu-pericite survenit în urma activării căilor metabolice glucidice insulinoindependente (ulterioare inactivării insulinei) duc la modificări morfologice ale membranei bazale, substrat histopatologic pe care se desfăşoară boala (1300). Aşadar, în diabetul zaharat în general şi în forma sa juvenilă insulinodependentă în special, precum şi în microvasculita diabetică, autoimunitatea antipancreatică joacă un rol primordial (25), traducîndu-se prin date caracteristice imunhistologice, stochastice, clinice, genetice şi imunologice. Mai mult, modelele animale naturale şi experimentale se suprapun în suficientă măsură patologiei întîlnite la om, aducînd o completare la elucidarea structurii etiopatogenice a diabetului zaharat.

A. MODEL ANIMAL

I. **Natural:** şoarece obez mutant C_{57} BL/GJ ob. ob. este model natural spontan pentru diabet zaharat, obezitate şi amiloidoză. Imunitatea mediată celular este deteriorată, traducîndu-se prin abilitate redusă de eliminare a grefei şi generare micşorată a limfocitelor citotoxice după sensibilizare cu mastocitom DBA_2. Astfel, genotipul ob-ob produce limfocite mai puţin capabile a reacţiona faţă de aloantigene (820).

Amiloidoza ce se dezvoltă spontan este asemănătoare amiloidozei secundare umane, şoarecele C_{57} BL/GJ ob.ob. servind ca model pentru această boală (1375).

II. **Experimental:** insulita experimentală s-a realizat la vaci (1060), oi (594), iepure (492), prin următoarele procedee:

a. Imunizare cu doze mari de insulină homologă şi heterologă în adjuvant Freund. Leziunile constau din infiltrate pericapilare interinsulare de mononucleare, limfocite, plasmocite, ce persistă mai mult de un an. Insulita oilor este asociată hipersensibilităţii întîrziate faţă de insulină, decelabilă prin teste cutanate.

Scanned with OKEN Scanner

b. Injectare de anticorpi antiinsulină heterologă. Leziunile se caracterizează prin densitate crescută a infiltratelor cu celule mononucleare şi eozinofile.

c. Injectare de extract pancreatic heterolog şi homolog în adjuvant Freund. Se obţine test pozitiv de inhibiţie a migrării splenocitelor, în prezenţa extractului pancreatic, infiltraţie cu mononucleare în insulele Langerhans, degranularea insulelor şi deteriorarea tranzitorie a toleranţei la glucoză.

Utilizarea exclusivă a insulinei în adjuvantul Freund nu realizează insulita, fiind necesare antigene deosebite.

Modificările degenerative pancreatice, infiltratele mononucleare şi inhibiţia migrării limfocitelor în prezenţa antigenului insular au dus la corelarea insulitei experimentale cu tiroidita autoimună experimentală şi suprarenalita autoimună experimentală.

Reacţiile imune mediate celular specifice antigenelor insulare, ce au loc în diabetul zaharat, duc la modificări imuno-morfo-metabolice atît în modelul animal experimental cît şi în diabetul zaharat uman.

B. ANOMALII IMUNOLOGICE

I. IMUNHISTOPATOLOGIE

1. Hiperreactivitatea secretorie la nivelul celulelor insulare (degranulare, hipertrofie a nucleului, proliferare a reticulului endoplasmatic) în faza precoce a diabetului juvenil.

2. Insulita este alcătuită la nivelul insulelor Langerhans, din infiltrate limfoplasmocitare şi neutrofile. Prezentă în diabetul juvenil acut în 60% din cazuri (492, 726), mai rar în cel insulinoindependent, tardiv (725) insulita diabetică sugerează mecanismul imun.

3. Scăderea masei pancreasului (50%) cu reducere cantitativă a insulelor şi a granulaţiilor celulelor β, în faza tardivă.

4. Microvasculita este caracterizată prin îngroşarea membranei bazale a vaselor mici. La nivel glomerular se asistă la evenimente patologice de tipul depozitului de complexe imune. Astfel, insulina+anticorpi antiinsulină+C′ se depun pe MBG, ducînd la îngroşarea ei, proteinurie şi leziuni membranoproliferative.

5. Măduva osoasă, în diabetul zaharat ne-a arătat modificări primare tipice autoimune, încadrabile în reticuloza limfoplasmocitară gradul I—II şi II (1300).

II. PERTURBAŢII AUTOIMUNE HUMORALE

În diabetul zaharat pot fi detectaţi autoanticorpi antiinsulină, antiinsulari, anticelule pancreatice producătoare de somatostatină ori glucagon, precum şi alţi autoanticorpi multipli, de obicei organ specifici. Mai mult, în această afecţiune se evidenţiază frecvent complexe imune, seric, la nivelul membranei bazale glomerulare şi retinei.

1. Patologie imună legată de insulină

Răspunsul imun humoral faţă de insulină este de obicei rezultatul terapiei exogene, insulina devenind antigenică, în terapie, fie prin alterare (depozitare, în timpul injecţiei), fie ca proantigen.

Scanned with OKEN Scanner

Pot avea loc trei situaţii anormale: rezistenţa, hipersensibilizarea, ori ambele.

■ **Rezistenţa la insulină,** definită prin nevoi mai mari de 200 U insulină/zi, în absenţa infecţiei, se întîlneşte la 1% din diabeticii trataţi cu insulină, datorîndu-se în procent de 60% unui răspuns imun faţă de insulină prin anticorpi antiinsulină cu capacitate înaltă de legare (reaginic şi neutralizant). Există o relaţie directă între concentraţia de anticorpi şi nevoile de insulină. S-a demonstrat că insulina bovină se uneşte cu mai mare aviditate de anticorpi. Astfel se realizează o reducere a nevoii de insulină prin schimbarea produsului bovin cu cel porcin.

■ **Hipersensibilizarea la insulină,** apare într-un procent mai ridicat (3—5%), fiind frecvent asociată rezistenţei (7—30%) şi putînd fi locală ori sistemică:

— reacţiile locale pot apare precoce şi tardiv fiind expresie a hipersensibilităţii întîrziate (tip IV), a fenomenului Arthus (anticorpi precipitanţi necesitînd complement) ori imediate;

— reacţiile sistemice (1296) pot îmbrăca forme diferite (periarterita nodoasă, anafilactică, purpură trombocitopenică).

Prevenirea rezistenţei se obţine prin folosirea de preparate insulinice purificate, cristalizate-recristalizate, monocomponente (cu un singur „peak" cromatografic), înlocuirea insulinei bovine cu cea porcină.

În patologia autoimună antiinsulinică se pot realiza cele patru tipuri de reacţii imune Gell-Coombs (I—II—III—IV) faţă de insulină.

2. Autoanticorpii antiinsulari

Autoanticorpii îndreptaţi faţă de insulele beta sînt imunoglobuline IgG. Tipul de reacţie imună ce are loc faţă de antigenele insulare este de tip VI (mediată de celule K, însă, dependentă de anticorpi).

Autoanticorpii antiinsulari au fost detectaţi nu numai la diabeticul juvenil insulinodependent ci şi la cel insulinoindependent (732). Ei sînt corelaţi în primul rînd insulitei.

Autoanticorpii ce reacţionează cu celulele β secretoare de hormon pancreatic, sînt direcţionaţi faţă de selfantigen localizat în reticulul endoplasmatic (313). Autoanticorpii insulari citoplasmatici (AIC) sînt detectaţi atît la diabetul de tip I cît şi la cel cu multiple endocrinopatii. Ei reprezintă markerul a două forme de boală:

— AIC ce apar precoce şi dispar ulterior;

— AIC autoimuni, detectabili o lungă perioadă de timp, ce atestă alterarea sistemului imun (242).

3. Autoanticorpi antipancreatici neinsulari

Date tot mai numeroase relatează prezenţa autoanticorpilor multipli antipancreatici, îndreptaţi faţă de celulele producătoare de insulină (beta), somatostatină ori glucagon.

Incidenţa acestor anticorpi este crescută în special la diabeticii insulinodependenţi şi la cei cu dezordini autoimune poliendocrine.

Cu ajutorul imunofluorescenţei au putut fi detectaţi, în diabetul zaharat, în titruri înalte, asemenea anticorpi anticitoplasmatici dirijaţi faţă de celulele pancreatice secretoare de insulină, somatostatină şi glucagon.

Scanned with OKEN Scanner

Elaborarea de autoanticorpi multipli antipancreatici are la bază interdependența între celulele producătoare de glucagon, insulină, somatostatină, atît din punct de vedere funcțional cît și morfoimunologic.

4. Autoanticorpi multipli specifici de organ și nespecifici de organ

S-au detectat la diabeticii netratați (atît insulinodependenți cît și independenți), în special la femei tinere, o înaltă incidență a anticorpilor antitiroidieni (anticitoplasmatici), iar la femei peste 40 de ani și a anticorpilor față de factorul intrinsec și anticelule parietale gastrice (1316).

S-a relevat de asemenea concordanță între titrul crescut al anticorpilor antiinsulină și anticorpii antitiroidieni, deși anomaliile serice imune nu se însoțeau de dezordini tirogastrice ori anemii.

Unii pacienți cu asemenea autoanticorpi nu sînt diabetici (0,5% din populația generală); alții în schimb, prezintă intoleranță la glucoză, reflectînd prin aceasta dereglare insulinică.

La gemenii cu diabet juvenil s-a constatat că anticorpii anticelulă pancreatică și insulină preced cu cîțiva ani debutul bolii și descresc cu vîrsta.

Concomitența anticorpilor antiinsulină și anticelule beta cu autoanticorpi antitiroidieni, anticelulă parietală gastrică, antisuprarenală, antifactor intrinsec etc. cît și precesiunea anomaliilor imunologice humorale față de desfășurarea clinică a bolii, a condus la postulatul că autoimunitatea joacă rol primordial în inițierea diabetului zaharat insulinodependent și nu este o simplă coincidență.

Asocierea însă a diabetului zaharat insulinodependent cu dezordini autoimune organospecifice și cu titruri înalte de anticorpi organ specifici (295) sugerează că această formă de diabet tip I se poate lega cu o constelație autoimună organ specifică, în speță suprarenala.

În cadrul fenomenelor autoimune, s-au detectat la 41% din bolnavii de diabet zaharat, anticorpi antilipoproteină hepatică în titru superior 1 : 64, demonstrînd corelație semnificativă cu coafectare hepatică.

S-au detectat în diabetul juvenil anticorpi și față de acizii nucleici. Astfel anticorpii ss ADN (66% din cazuri) subliniază prevalența factorilor autoimuni în boală, în timp ce autoanticorpii ss ARN sînt dirijați de regulă față de virusul replicativ ce a determinat leziuni beta insulare (571) ori față de receptorul insulină (635). Prezența anticorpilor antireceptor insulină ar determina evoluția fluctuantă ce stă uneori la baza diabetului instabil, caracterizat prin faza hiperglicemică cu rezistență la insulină și titru înalt de anticorpi anti RI și faza hipoglicemică cu proliferare a receptorilor insulari (385).

5. Complexele imune

La diabeticii cu deficiențe multiendocrine s-au constatat titruri înalte de complexe imune serice.

Mai interesant este faptul că redutabilele complicații diabetice, nefropatia glomerulară și retinopatia diabetică, sînt efectul unui mecanism de depozit imun, ce determină microangiopatia.

Studiile microscopoelectronice au stabilit că microangiopatia precede atît anomalii ale metabolismului hidraților de carbon, cît și alterațiile anatomopatologice.

Scanned with OKEN Scanner

Microvasculita e caracterizată prin îngroşarea membranei bazale a vaselor mici şi este prezentă la nivelul retinei şi rinichiului.

Diabeticul, cu microvasculită, nu răspunde la stimulul glucidic prin secretare efectivă de insulină, aşa cum răspunde cel fără microvasculită.

Boala microvasculară se traduce prin leziuni membranoproliferative glomerulare, cu proteinurie (interesînd în special β 2 macroglobulinele. Aceste leziuni se datorează unui proces imunopatogen de tipul imunocomplexelor (tip III), îndreptat împotriva insulinei heterologe ori insulinei proprii. S-au evidenţiat asemenea complexe imune (insulină/anticorp antiinsulină) la nivelul membranei bazale glomerulare, a căror depozitare generează boala microvasculară.

Complexele imune au fost găsite cu nivel crescut atît în diabetul de lungă durată cu retinopatie proliferativă (582, 598), cît şi în cel de scurtă durată cu debut precoce al retinopatiei, tratat cu insulină şi sulfamide. Complexele imune joacă aşadar rol primordial şi în patogeneza microangiopatiei diabetice (598, 597).

6. Imunodeficienţa unor subpopulaţii limfocitare B

S-a constatat o prevalenţă crescută a deficitului IgA la copii cu diabet insulinodependent. Diabetul juvenil cu deficit IgA prezintă şi asociere frecventă atît cu boli autoimune tiroidiene, hepatice ori alte organe endocrine cît şi cu tip HLA B_8, B_{15}, B_7 (1197).

III. PERTURBAŢII AUTOIMUNE MEDIATE CELULAR

Deficienţa sectorului imunologic T este constatată frecvent în diabetul zaharat juvenil. Tipul HLA 15 este asociat cu tulburări ale IMC faţă de antigene pancreatice şi cu prezenţă de autoanticorpi multipli (1197).

Prezenţa factorului inhibitor al migrării leucocitelor (MIF) în această formă de diabet, este martorul unui proces imunitar mediat celular (772), inhibarea migrării avînd loc în prezenţa antigenelor insulelor pancreatice porcine, a omogenatului pancreasului de făt bovin ori de om.

Această reacţie imună mediată celular faţă de antigenele insulare constituie trăsătura caracteristică a diabetului zaharat şi are loc, aşadar, faţă de antigen specific de organ, nu are specificitate de specie şi este diferită de insulină (1063). Inhibarea migraţiei limfocitelor diabeticului în prezenţa mitocondriilor hepatice (1073), constituie un fenomen analog situaţiei din BAIT ori anemia pernicioasă.

S-au găsit valori diminuate ale blastogenezei limfocitelor sub stimulul mitogenelor (PHA, PPD) (1012), care au putut fi corelate unei scăderi semnificative (18—40%) a populaţiei limfocitare T circulante (testată prin rozetare).

IMC, măsurată prin răspuns la PHA a limfocitelor diabeticului, poate reflecta perturbări metabolice. Testele imune se ameliorează paralel cu reducerea glicemiei pe nemîncate (1012), iar în cetoacidoza diabetică, la copii se constată defect net al IMC, evaluat prin răspuns faţă de PHA şi con A (1210).

Faptul că există receptori pentru insulină pe limfocite sugerează că limfocitele pot participa direct în răspunsul imun faţă de insulină, fără producere de anticorpi circulanţi.

Scanned with OKEN Scanner

IV. ASOCIERI ALE DIABETULUI CU ALTE BOLI AUTOIMUNE

Asocierea diabetului zaharat cu B. Addison idiopatică este semnificativ crescută (18%) (589), în raport cu populaţia normală (1—3%) după cum triada B. Addison idiopatică, diabet, BAIT este întîlnită destul de frecvent (1310). Asocierea are loc mai ales cu diabetul juvenil insulinodependent, condiţiile autoimune instalîndu-se secvenţial, mai rar simultan. S-au raportat asocieri ale diabetului zaharat cu alte condiţii autoimune, cu anemia pernicioasă (3,2%), miastenia, hipoparatiroidismul imun (5,2%), hipogonadismul imun, s. Sjögren (961) etc.

C. PARTICULARITĂŢI GENETICE ÎN DIABETUL ZAHARAT

Bolnavii cu insulită ar fi purtătorii unei „eredităţi autoimune". Perturbarea imunologică s-ar caracteriza prin pierderea toleranţei imunologice faţă de lipoproteine antigenice microsomale.

Mai mult, există lincaj genetic între antigenele HLA şi genele de susceptibilitate pentru diabet (gene s), probabile Ir.

Studiile efectuate pe gemeni univitelini au stabilit că genelor diabetogene le sînt lincaţi loci HLA din regiunile B, C, D (1092).

Autoimunitatea pancreatică este corelată antigenelor HLA-B_8, Bw2J, Cw3, Dw3, Dw4. De asemenea s-a stabilit că persoanele HLA-B7 au de 14,5 ori şansa de a nu face diabet faţă de cele HLA B7 negative. Persoanele ce dovedesc un răspuns puternic imun faţă de insulină sînt asociate cu HLA-BW 15.

Astfel, patologia pancreatică autoimună, condiţionată probabil genetic, este atestată de incidenţa crescută a tipurilor HLA B_8, B_{15}, B_{18}, CW_3, A_1, DW_3. Constelaţia HLA se asociază cu dereglarea imună în diabetul tip I, existînd două gene principale: Ir_1 (asociată cu B_8 ori A_1) caracterizînd tendinţa pentru elaborare de anticorpi anticelule β şi Ir 2 (asociaţi cu B_{15}, CW_3), caracteristică nivelului ridicat al anticorpilor antiinsulină.

Incidenţa familială a bolii arată diferenţa netă la gemenii univitelini (55—60%) faţă de bivitelini (9—11%) (343). Imunoglobulinele anticelulare insulare se găsesc mai frecvent la rudele bolnavilor decît în populaţii normale de control.

Anumite trăsături comune diabetului zaharat şi tiroiditei autoimune sugerează determinism genetic comun (de tipul genelor pleiotropice) (1300), cu predispoziţie la anumite boli. Acest fapt ar semnifica o largă zonă de interferenţă între cele două constelaţii poliautoagresive (suprarenala şi bolile comune).

Coexistenţa diabetului zaharat cu anticorpi antitiroidieni este relativ frecventă la pacienţii cu disgenezii gonadale ori la rudele acestora (392). Aceasta este în concordanţă cu postulatul că predispoziţia la formarea de autoanticorpi antitiroidieni este moştenită ca o caracteristică autosomală (Hall-Saxena). Mai mult, s-a stabilit că pacienţii cu disgenezii gonadale se exprimă fenotipic ca dezordine autoimună, de tipul tiroiditei autoimune şi diabetului zaharat, atunci cînd izocromosomul X prezintă un braţ lung. Această observaţie ridică problema influenţei anomaliei genetice în dezvoltarea celor două boli autoimune. Materialul genetic al cromosomului X este interesat în exprimarea fenotipică a diabetului zaharat şi a tiroiditei

Scanned with OKEN Scanner

autoimune. Incidența cazurilor este crescută la sexul feminin, iar maximum de frecvență are loc în situația izocromosom X trisomie pentru brațul lung și monosomie pentru brațul scurt. Prezența de anticorpi antitiroidieni asociați diabetului zaharat și bolii cromosomiale (de tip Klinefelter, Down) la descendenții acestor bolnavi, semnifică expresia unei dezordini autoagresive, la persoane predispuse genetic.

D. ROLUL FACTORILOR EXOGENI

Apariția diabetului juvenil acut poate fi asociată uneori unei prealabile infecții virale (Coxackie B_4, oreion, rubeolă congenitală). În această situație, insulita ar fi urmarea unei reacții autoimune, față de neoantigene pancreatice insulare.

Cu alte cuvinte, insulita poate fi rezultatul unei infecții ce afectează pancreasul (Coxackie, herpes, oreion, virus citomegalic, varicelă etc.). În urma acțiunii acestor factori virali, substanțe eliberate de celulele lezate pot induce răspuns autoimun.

E. STUDII STOCHASTICE

S-a constatat creșterea incidenței diabetului zaharat insulinoindependent cu înaintarea în vîrstă, această condiție morbidă făcînd parte din anturajul îmbătrînirii (1300). Repartizată modelului stochastic Weibull (tip II), împlinirea evenimentelor mutaționale se realizează în timp. Apariția bolii (formă adultă) are loc după al 6-lea deceniu, deci ca o condiție a îmbătrînirii, fiind precedată de un lung stadiu preclinic. De asemenea, concomitența mai multor clone de limfocite agresive ar realiza coexistența de perturbații imunologice humorale și tisulare multiple. Diabetul adult se prezintă cu o rație de sex F/M=1,7, sugerînd existența unui factor dominant cu predispoziție poligenică, legat de cromosomul X. Intervalul de latență este de 5 ani pentru ambele sexe (169).

Diabetul juvenil ar fi caracterizat genetic printr-un factor legat de cromosomul X, recesiv, și alele homozigote la doi loci autosomali. Țesutul țintă în diabetul juvenil ar fi celula beta.

Unul din evenimentele patologice ale bolii poate fi interceptarea receptorilor de membrană celulară pentru peptidele hormonale tropi ai insulelor beta, de către globuline complementare, ori de către anticorpi reacționînd încrucișat.

Concluzii

Prezența unor anomalii genetice și imunologice în diabetul zaharat, în special cel juvenil insulinodependent, pledează pentru luarea în considerare a patogeniei autoimune.

Un asemenea diabet autoimun are tendința la agregare familială și poate fi o cauză a unor complicații. Astfel, retinopatia și nefropatia diabe-

tică apar de regulă în asemenea familii cu tulburări autoimune, cu prevalență de tipul poliautoagresiunii constelativ tirogastrice, a bolii autoimune poliendocrine (149), ori a bolii autoimune a receptorilor.

În diabetul juvenil, la nivelul celulelor beta, în faza ce precedă atrofia și dispariția lor, există atît semne ale unei hiperactivități funcționale, constînd din stimulare secretorie (degranulare, hipertrofie a nucleului proliferare a reticulului endoplasmatic, analoagă situației din boala lui Graves), cît și prezența de imunoglobuline îndreptate împotriva celulelor insulare (795) și insulinei umane (795).

Se presupune că diabetul zaharat este o boală autoimună, prin perturbarea toleranței imunitare (169, 1300). Se desfășoară la un individ predispus, cu tip HLA caracteristic. Boala ar fi inițiată prin mutații spontane secvențiale în limfocitele stem medulare. Asemenea eventualități întîmplătoare, inițiază clone de limfocite ce sintetizează autoanticorpi îndreptați către antigenele țintă. Aceste antigene țintă în cazul diabetului zaharat pot fi celulele beta-pancreatice, ori insulina. Se crede că răspunsul imun față de insulină ar cuprinde mai multe clone de limfocite secretoare de autoanticorpi; împreună cu anticorpii îndreptați față de celulele beta, în totalitate, sînt răspunzători de o boală autoimună extrem de complexă. Una din verigile patogenice imune în cursul acestei boli o constituie deficitul de limfocite T supresoare, care ar permite de pe o parte elaborarea crescută de autoanticorpi (activare policlonală a limfocitelor B), iar pe de altă parte inducerea autoimunității generalizate, cu extindere constelativ poliendocrină. Pe acest fond, factorii exogeni virali ar determina alterări celulare beta, alterări generatoare de autoanticorpi antiinsulari.

Diabetul zaharat este o boală imunologică complexă (r=5), mecanismul genetic pleiotropic asigurîndu-i în bună măsură poliautoagresiunea.

Există mecanisme genetice comune ce predispun la patologie autoimună diabetul și tiroidita autoimună. Cînd dezordinea agresivă interesează celulele germinale, poate avea loc disjuncția cromosomială postmeiotică cu anomalii cromosomiale la descendenți.

Analiza cantitativă a relațiilor oferite de curba prevalenței de vîrstă și sex precum și studiul genetic ne-au condus la concluzia că bolile comune pot fi considerate boli de poliautoagresiune prin perturbarea toleranței imunitare, sugerînd că patogeneza acestor afecțiuni este unitară, avînd următoarele caracteristici:

1. Fiecare boală comună/autoimună este repartizată unei subpopulații specifice genetic, cu valori ce se pot apropia de cea a populației generale, ca în cazul unor condiții de îmbătrînire.
2. Subpopulația de risc arată diferență de sex, care este determinată probabil de alele moștenite pe cromosomul X ori Y.
3. Inițierea fenotipică a bolii depinde de apariția cîtorva evenimente întîmplătoare specifice.
4. Rata (λ) aproximativă a evenimentelor întîmplătoare specifice pare a fi constantă de-a lungul vieții.
5. Rata aproximativă a evenimentelor întîmplătoare poate fi egală la ambele sexe ca în BPOC (0,0043—0,015) și ulcer (0,0687—0,0637) semnificînd că mutațiile somatice nu au loc la nivelul cromosomului X, spre deosebire de alte situații, ca hipertensiunea arterială esențială, unde valo-

rile net deosebite (0,0185—0,137) argumentează pentru mutaţii eventuale şi la nivelul acestui cromosom.

6. Conglomeratul de evenimente iniţiatoare întîmplătoare în bolile comune sînt cu multă probabilitate forme speciale de mutaţii somatice secvenţiale, nucleare, ce au loc în (1—3) limfocite stem medulare, cîte 1—2 mutaţii în fiecare limfocit stem mutant, interesînd posibil transcripţia.

7. Mutaţiile somatice secvenţiale în limfocitele stem medulare în cursul bolilor comune iniţiază cel puţin 2—3 clone limfocite aberante.

8. Coincidenţa parţială, familială ori serologică, între diverse boli autoimune, comune ori mixte (comune+autoimune) sugerează în aceste situaţii factori genetici comuni, mai precis clone interzise (aberante) comune.

9. Între iniţierea ultimului clon de limfocite aberante şi apariţia bolii se desfăşoară perioada latentă, asupra căreia acţionează factorii de mediu, infecţia cît şi apărarea endogenă. Extinderea modelului matematic ne-a permis pentru BPOC obţinerea de valori T la fumători=6—9 ani, iar la nefumători=28—29 ani.

10. Obţinerea unor valori cu erori remarcabil de nesemnificative (ordinul 10^{-3}) demonstrează validitatea ipotezei susţinute, chiar şi în condiţiile unor eşantioane de tip particular.

Scanned with OKEN Scanner

XII. AUTOIMUNITATEA ȘI NEOPLAZIA

S-a stabilit că majoritatea tumorilor poartă determinanți antigenici ce pot fi recunoscuți de gazdă. Răspunsul imun față de aceste tumori poate constitui un factor de oprire a creșterii tumorale. Totuși, s-au constatat situații în care eliminarea tumorii nu are loc, fie prin nestimularea răspunsului imun, fie printr-un răspuns ineficace față de tumori.

Există între tumoră și răspunsul imun al gazdei o balanță care înclină în favoarea unuia ori altuia din cei doi parteneri și care exprimă situații mai mult cantitative decît calitative.

Mecanismele imunologice tumorale pot fi înțelese grație laborioaselor și nenumăratelor modele experimentale, ce au căutat să abordeze masivul neoplazic pe mai multe căi, care pot fi grupate în 4 mari capitole-probleme: imunodiagnosticul, imunobiologia, imunoterapia și imunoprofilaxia tumorală.

I. **Imunodiagnosticul** cancerului poate fi stabilit prin detectarea radioimună a antigenelor tumorale în ser ori prin constatarea răspunsului imun celular mediat, ori humoral, față de antigenele tumorale.

În prima situație este vorba de două antigene humorale ce reacționează încrucișat cu antigene embrionare, antigenul carcinoembrionic (CEA) asociat cancerului de colon și încă cîtorva tumori, și alfa fetoproteina (AFP) asociată hepatomului.

Ipoteza admisă în ceea ce privește apariția acestor antigene este cea a depresiei produselor genomului celular, ce poate surveni în unele tumori. Ele sînt prezente pe celulele tumorale (dar și în țesuturile fetale), fiind asociate intim membranei celulare și putînd acționa ca antigene de transplant ale tumorii, în unele sisteme experimentale.

În cealaltă situație a constatării răspunsului imun, sînt luate în considerație două tipuri de antigene. Un tip îl constituie așa-zisele antigene „unice" care sînt asociate exclusiv tipului particular de tumoră și care acționează ca antigene de transplant tumoral. Al doilea tip îl formează

Scanned with OKEN Scanner

antigenele asociate virusurilor, aplicate în special limfoamelor şi leucemiilor, situaţii care au legătură mai strînsă cu autoimunitatea. Aceste antigene pot acţiona în vivo ca antigene tumorale de transplant.

Spre deosebire de tumorile ce sînt induse de agenţi fizici ori chimici, tumorile induse de virusuri conţin antigene ce reacţionează încrucişat, atestînd specificaţii virale. Imunizarea faţă de o tumoră poate duce la protecţia faţă de alte tumori induse de acelaşi virus, de unde şi utilizarea metodei de determinare a etiologiei neoplasmelor spontane.

Există două mari categorii de antigene tumorale în neoplasmele induse de virus:

1) Antigene specifice virale (componente ale virionului, ori produse sintetizate de virusul ce acoperă celula tumorală) prezente de obicei la neoplasmele induse de virus ARN (leucemia etc.), care se găsesc pe suprafaţa celulară laolaltă cu antigenele de suprafaţă celulară.

2. Neoantigene (ce nu erau prezente înaintea transformării neoplazice a celulei şi nici la nivelul virionului) care apar, fie ca produse specifice celulare „dezvelite" de procesul malignizării, fie consecinţa derepresării intracelulare a virusurilor CARN. Aceste neoantigene induse de obicei de virusuri ADN au loc prin introducerea informaţiei genetice virale în celula transformată neoplazic. Reactivitatea încrucişată a diferitelor tipuri tumorale de la diferiţi indivizi din cadrul speciei ori din specii diferite, sugerează că noile antigene tumorale ale neoplaziilor induse de virus ADN sînt determinate de genomul viral.

Această informaţie genetică, în special în cazul virusului oncogen CARN, se poate prezenta sub o formă neexprimată, deoarece genele virusului C se află în stare de represie la celula normală. Sub influenţa agenţilor diverşi (chimici, radianţi, virusuri adiţionale) ar avea loc comutarea informaţiilor oncogene endogen cu actualizarea consecutivă a bolii.

Aşadar reactivitatea încrucişată între tumori induse de acelaşi virus se datorează fie unui antigen tumoral comun (spre deosebire de tumori induse de carcinoantigene nevirale care nu au antigenicitate comună), fie unor antigene embrionare „gs" „dezvelite" de infecţia virală oncogenă.

Variatele cancere elimină antigene ce pot fi recunoscute ca nonself, de către aparatul limfoimun al gazdei.

II. **Imunobiologia** se raportează la analizarea mecanismelor răspunsului imun faţă de tumori, răspuns ce constituie o preţioasă armă în prevenirea emergenţei potenţialului neoplazic prin acţiune anihilantă asupra clonelor maligne. Gazda utilizează o varietate de răspunsuri imune faţă de antigenele tumorale, iar tumora la rîndul ei caută să scape de acest control homeostatic de supraveghere imunologică.

Că lucrurile stau altfel, o demonstrează în primul rînd incidenţa înaltă a neoplaziilor în sindromele de imunodeficienţă, după cum se poate constata că neoplaziile limfomatoase coexistă cu deteriorări ale imunităţii.

Un element fundamental în imunologia tumorală îl constituie starea genomului gazdă. Baza genetică asigură calitatea şi cantitatea răspunsului imun, dar, în acelaşi timp atestă o asociere intimă a genelor imune cu cele de transplant. Această zonă genetică este afectată într-o varietate de boli neoplazice şi autoimune. Astfel, modelul animal conferit de şoarece, demonstrează că rezistenţa la virusul Gross (leucemic) este sub depen-

Scanned with OKEN Scanner

dența a două gene: Ir și cea de histocompatibilitate, iar boala Hodgkin apare cu incidență crescută la cei cu tip HLA — A5.

Imunitatea joacă rol hotărîtor în relația gazdă-tumoră, atestat prin:

1) Infiltrate limfoplasmocitare peritumorale și ganglionare, a căror intensitate este proporțională cu pronosticul favorabil al bolii.

2) Răspunsul humoral este demonstrat prin teste de citotoxicitate, hemadsorbție și imunaderență, pentru anticorpi antitumorali.

Răspunsul humoral efectiv împotriva tumorilor cuprinde:

a) Anticorpii citotoxici. Unii fixează complementul și apoi lizează celula tumorală; alții se leagă de anumite tipuri de celule efectoare cu receptori Fc, formînd pod de legătură cu celula țintă (CT). Aceste celule armate astfel cu anticorpi distrug celula țintă; ele pot fi limfocite NK ori macrofage. Acțiunea anticorpilor citotoxici este corelată cu densitatea crescută a antigenelor tumorale pe suprafața CT.

b) Factorul de recunoaștere (FR), este o alfa globulină care acționează ca activator al fagocitozei exercitate de macrofage. Acest factor seric nespecific prezintă titru crescut după ablația tumorii ori ratioterapie eficace și scăzut în cancerul progresiv. Poate fi folosit ca agent terapeutic.

c) Factori deblocatori ce îndepărtează efectul anticorpilor serici blocatori, rezultînd un relativ exces antigenic (deci stimulator de răspuns imun antitumoral).

Imunitatea mediată celular este reprezentată în primul rînd de pool-ul de limfocite T_k, a căror acțiune ucigătoare față de celula tumorală este amplificată de limfokinele elaborate de limfocitul TLy1. Prin tehnica inhibării coloniilor s-a putut demonstra că limfocitele T_k ale bolnavului cu tumoră indusă viral (de exemplu neuroblastomul) acționează citotoxic asupra celulelor tumorale autologe și alogene, cît și asupra tumorilor cu aceeași morfologie și antigen comun.

Răspunsul imun mediat celular al populației limfocitare T este heterogen: astfel în contrast cu lc T_k, limfocitul Tγ supresor favorizează creșterea tumorilor. Se înțelege deci că atrofia timică ce apare în organismul purtător de tumoră are rol dublu: în faza precoce prin relativa îmbogățire cu precursori timici ai lc T_k și relativa descreștere a lc T supresor, acționează defavorabil neoplaziei, în schimb în faza tardivă duce la depleția precursorilor lc T_k, deci în favoarea neoplaziei.

Macrofagele sînt celule efectoare antitumorale, cu condiția de a fi în prealabil activate (armate). Pot fi activate de agenți bacterieni și de factorul eliberat de lc TLy1, activat (activare în urma recunoașterii antigenului tumoral).

Macrofagele pot, însă, acționa ca celule supresoare, cu rol de a deprima specific răspunsul imun la antigenele tumorale, posibil prin opsonizarea materialului antigenic acoperit cu anticorpi și eliminat. Atașarea complexelor imune pe receptori F_c, ori C_3 de pe suprafața macrofagelor, poate avea efect opus răspunsului imun îndreptat față de tumoră. Răspunsul imun antitumoral poate fi deprimat și ca urmare a unei activități antitumorale excesive macrofagice, care duce la limitarea numărului de macrofage necesare inducerii răspunsului imun celular mediat ori humoral.

Scanned with OKEN Scanner

Limfocitul B poate exercita acţiunea de citotoxicitate asupra celulei tumorale cînd are receptor sIgG. De asemenea limfocitele B au rol modulator asupra acţiunii lc T în imunitatea mediată celular.

Limfocitul NK este capabil să distrugă în special tipul tumoral limfomatos. Pool-ul de lc NK mediază majoritatea răspunsului imun antitumoral, fiind tot aşa de eficient şi la animalul atimic.

Activarea aparatului imun declanşează producerea de factori variaţi, ce pot avea efecte contrarii: astfel MIF, LAF, factorul blastogenic, factorul de transfer, ARN specific, pot stimula mecanismul imun, recrutînd şi acţionînd limfocitele adiţionale răspunsului imun. Alţi factori însă, inhibă nespecific diverse momente ale răspunsului imun, cum ar fi alfaglobulina imunreglatoare, ce acţionează ca un blocator imunosupresor al reacţiei imune celulare şi factorul depresiv limfocitar (FDL), care deprimă răspunsul imun la bolnavii cu cancer avansat.

În neoplazii s-au constatat variate nivele ale activităţii globale ale complementului, cît şi reactivitate normală ori deprimată a imunităţii mediate celular.

Imunitatea mediată celular joacă rol mai important în sistemul supravegherii imune antitumorale decît imunitatea humorală, iar deprimarea ei în neoplasme este compensată în primele faze prin creşterea sistemului complement. Cu cît boala se agravează cu atît imunitatea celulară se deteriorează, iar valorile complementului scad.

Plecînd de la studii imunochimice, filogenetice, imunogenetice, se poate stabili că analiza fluxului imunochimic al mecanismului de apărare conferă sistemului complement (în special C_3) zona centrală a tuturor sistemelor imune. Imunitatea mediată celular deteriorată atît în cancer cît şi în autoimunitate constituie fundalul stării de insuficienţă periferică a sistemului imun, compensată iniţial şi în perioada de stare, de creşterea C′ şi sfîrşind în ultima etapă de boală prin prăbuşirea amîndurora.

Aspectul cantitativ al relaţiilor tumoră-gazdă are implicaţii atît în ceea ce priveşte aspectul clinic, evoluţia bolii, emergenţa asocierilor autoimune cît şi sancţiunea terapeutică. Totuşi un fapt de o mare importanţă, îl constituie modalitatea prin care tumora încearcă să anuleze răspunsul imun, atît în ceea ce priveşte inducerea cît şi exprimarea lui.

1) Astfel, există tumori care eliberează factori ce suprimă proliferarea limfocitelor, inhibînd astfel inducerea răspunsului imun antitumoră (blocadă centrală).

2) Anticorpii anti-antigene tumorale în exces, prin legare de celula tumorală, maschează situsurile antigenice care sînt ţintă pentru limfocitele T_k (blocadă eferentă).

3) Receptorii lc T_k pentru antigenele tumorale pot fi blocaţi de complexe antigen-anticorp (complexe imune rezultate din lipirea anticorpilor antitumoră cu antigene detaşate de pe celule tumorale) (blocadă eferentă).

4) Limfocitele B pot preveni distrugerea tumorii prin anticorpi 7 S γ_2 ce conduc la fenomenul de „enhancement", blocînd răspunsul imun prin trei mecanisme:

a) blocadă aferentă: determinanţii antigenici sînt acoperiţi de anticorpi, încît celula tumorală nu poate fi „recunoscută" de imunocitele gazdei;

b) blocadă eferentă: anticorpii apără tumora de a fi atacată de lc T_k (pct. 2);

c) blocadă centrală: inhibiția producerii de anticorpi de către limfocitul B (faza de inducție a răspunsului imun) la nivel intracelular.

5. Gazda poate elabora anticorpi față de anticorpii specifici antitumorali, încît reactivitatea față de tumoră a gazdei scade.

6. Anticorpii citotoxici sînt ineficienți în situația unei densități joase a antigenelor pe suprafața celulei tumorale.

7. Imunogeneză slabă tumorală.

8. Rată de proliferare înaltă la nivel tumoral.

9. Expunerea organismului la virusuri oncogene suprimă răspunsul imun.

În aceste 9 situații, la care se adaugă rolul imunosupresor al lc Tγ și uneori a macrofagelor, gazda poate dezvolta toleranța imună la tumoră, luînd naștere astfel himerismul.

Cînd tumora este limfoidă, himerismul poate induce cu multă ușurință reacția grefă v. gazdă ori HvG, inițiindu-se astfel autoimunitatea.

Așadar, asocierea tumoră-autoimunitate **implică o bază imunologică specială de himerism** de toleranță imunologică a gazdei față de celulele limfoide aberante ale limfoamelor maligne, ce pot induce clone antiself.

Asocierea autoimunității cu dezvoltarea neoplaziei a fost observată atît la modelul animal experimental cît și la om (104, 277, 336, 1028, 1129): 25% din șoarecii NZB dezvoltă neoplazii limfoide, 30% din bolnavii cu leucemie limfatică cronică prezintă autoanticorpi antieritrocitari, bolnavii cu B. Hodgkin elaborează autoanticorpi limfocitotoxici.

În poliartrita reumatoidă, la bărbați, se constată o incidență crescută a îmbolnăvirilor cu limfoame, leucemie, mielom și cancer bronchopulmonar, iar la femei crește predispoziția pentru cancerul de stomac și rectal (604).

S-au sugerat mecanisme grație cărora autoimunitatea ar induce neoplazia (1028, 277) și asupra unora dintre ele, vom reveni.

Un experiment animal care leagă autoimunitatea, neoplazia și virusul a fost realizat în următoarele condiții:

S-au ales două linii de șoareci, una rezistentă (C 57 Bl/6 · H_2^b) iar cealaltă sensibilă (BALB/c · H_2^d) pentru inducerea neoplazică de către virusurile leucemogene murine (Mu LV) 334 C: Friend, Moloney, Rausher (FMR).

S-au injectat recipientului, virus și limfocite singenice infectate cu virus, în mediu de cultură. Prima linie de șoareci realizează generare de limfocite efectorii citotoxice specifice reactive față de celulele țintă purtătoare de antigene FMR.

Linia BALB/c · H_2^d supusă aceluiași experiment realizează atît generare de reactivitate față de celule țintă purtătoare de antigene FMR, cît și autoreactivitate față de celule normale ce poartă antigene H_2^d. Astfel virusul leucemoid induce leucemie, autoimunitate și răspuns imun antitumoral.

Trebuie subliniat că infectarea cu virus Moloney a șoarecelui C3H/Hel generează limfocite autoreactive ce acționează exclusiv cu celule normale, însă, în timp ce autoimunitatea acestei linii pare a fi determinată de celule limfomatoase (realizînd un model GvH) (autoimunitatea survenind după

Scanned with OKEN Scanner

leucemie), în cazul liniei BALB/c, autoreactivitatea este îndreptată atît împotriva celulelor normale cît şi a celor ce exprimă antigene FMR. Mai mult, în situaţia ultimă, autoimunitatea are loc în faza preleucemică, deci precede neoplazia şi nu este demonstrabilă în faza leucemică.

Ar exista aşadar mai multe mecanisme celulare răspunzătoare de dezvoltarea autoimunităţii şi neoplaziei la animalul (omul) infectat cu virus leucemoid (1129).

În dezordinile limfoproliferative cronice ori acute, celulele limfoide acţionează faţă de gazdă, sub o manieră agresivă. Clonele de limfocite agresive pot rămîne în stare de toleranţă cu gazda, dar uneori această stare se poate rupe (ocazie de inducţie acţionînd „trigger": droguri, alchilanţi, ionizări). Efectul „trigger" al alchilanţilor în asemenea circumstanţă realizează fie apariţia de clone reacţionînd cu selful, fie abrogarea prin mecanism haptenă/self a toleranţei grefă/gazdă, în defavoarea ultimei, devenind posibilă reacţia HvG.

Astfel, într-un recipient cu sistem imunologic de supraveghere (pool de limfocite T) defectuos, dezvoltarea clonelor şi apariţia simptomelor autoagresive evoluează sub forma reacţiei GvH, ducînd la poliautoagresiune.

Pornind de la premisa posibilităţii de a influenţa evoluţia neoplasmului prin modificări de reactivitate imunologică ale gazdei (946, 178, 1365, 673) s-au folosit imunoadjuvantele care stimulează procesul de represie tumoral prin creşterea eficienţei mecanismelor imune antitumorale (947, 89, 1167). Totuşi s-a observat că şoarecii AKR bolnavi de leucemie spontană, vindecaţi de neoplazie prin BCG, dezvoltă fie boli autoimune, fie pot muri de sindrom „Wasting" ca şi cînd autoreactivitatea ar fi corelată regresiei neoplazice.

Astfel testele autoimune (în special Coombs) arată un mare grad de pozitivare la şoarecele AKR cu leucemie, tratat cu BCG, cît şi în cazurile de boală „Wasting", comparativ cu lotul leucemic netratat.

Există o corelaţie între poliautoagresiunea gazdei şi controlul creşterii tumoral, în sensul că mecanismele autoimune ar juca rol în regresia leucemiei (946, 947).

Faptul că autoimunitatea la şoarecele AKR vîrstnic, neleucemic este prevalentă faţă de lotul de control leucemic sugerează că cele două situaţii (leucemie-autoimunitate) fie se exclud în faţa unei cauze comune, fie că autoagresiunea reflectă un răspuns antileucemic. Ultima ipoteză este susţinută de prezenţa autoreactivităţii şoarecelui vindecat de leucemie.

S-a tras concluzia că autoimunitatea ar avea potenţial antineoplazic (294, 1433) şi din faptul că imunoadjuvantele (ce iniţiază autoimunitatea) au acţiune antineoplazică (946, 947).

Uneori, poliautoagresiunea în cursul leucemiei limfatice cronice se datorează emergenţei de clone aberante (interzise), iniţiate de procese mutaţionale la nivelul limfocitelor stem medulare.

Experimental, se poate conferi şoarecelui NZB tînăr, prin lc NZB adult, pozitivarea testului Coombs, AHAI şi ulterior leucemie limfatică cronică.

Deci, trecerea de la leucemie limfatică cronică la autoimunitate este în dublu sens, fapt pentru care s-a postulat că cele două condiţii sînt expresii diferite ale aceleiaşi perturbaţii, în cadrul aceluiaşi proces fundamental de selfperpetuare, defectuos, limfoid-imun T.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cu corticoizi și cyclofosfamidă realizează la șoarecele hibrid NZB/NZW.F1 o prelungire a duratei de viață, dar și o înaltă incidență a neoplasmelor (pînă la 97% cu ciclofosfamidă și 50% cu corticosteroizi). Există dealtfel o relație și între agentul terapeutic și tipul de neoplasm inițiat.

Un alt fapt deosebit de interesant este constatarea în serul bolnavilor cu dezordini autoimune a unor substanțe cu proprietăți de a lega zaharidele și care reacționează cu părți ale carbohidraților de pe membranele celulelor tumorale murine (1314).

Investigațiile cu imunofluorescență (969), tehnicile autoradiografice cu anticorpi, au găsit pe suprafața limfocitelor din leucemia limfatică cronică imunoglobuline caracteristice celulelor medulare (655). Faptul că aceste limfocite nu răspund față de PWM (mitogen specific limfocitelor medulare), înseamnă că celulele leucemice ar avea un defect la receptorul de recunoaștere pentru PWM.

În leucemia limfatică cronică acumularea de limfocite slab reactive nu intră în pool-ul celor transformabile, indolente. Ele au avantaje ecologice, înlocuind formele active cu durată de viață scurtă.

Astfel, apariția autoimunității într-o boală cu incompetență imunologică, poate fi analogată agamaglobulinemiei cu autoimunitate.

Apariția cancerului în leucemia limfatică cronică reflectă lipsa de supraveghere imunologică.

Se poate postula că în situații de imunoincompetență crește incidența atît a bolilor autoimune cît și a cancerului.

În leucemia limfoidă cronică, există și anomalii de diferențiere terminală imunologică a limfocitului leucemic, a cărui evoluție devine inertă.

Se știe că influențele exercitate asupra acestei căi finale a aparatului imun sînt multiple: antigene, anticorpi, cortizon (32, 381), droguri, limfocite T (381), estrogeni, tiroxină, macrofage, virusuri (381). Orice perturbare la acest nivel poate duce la răspuns defectuos în anticorpi (836).

Așadar, leucemia limfatică cronică oferă ca model de patologie imună afectarea diferențierii imune terminale. În afară de llc, patologia căii finale imune humorale poate determina boli autoimune, hipogamaglobulinemie. Afectarea diferențierii imune terminale a fost pusă pe seama unui virus (576, 969). Odată înfăptuită, ea poate evolua spre una, două ori toate trei posibilități de exprimare clinică:

- Hipo-agamaglobulinemie (indolență totală a limfocitului din sectorul Y-Z).
- Tulburări în mecanismul feedback, cu dezvoltare monoclonală de limfocite ce sintetizează 19 S IgM (boala Waldenström) ori de tip policlonal (poliartrită reumatoidă).
- Acumulare de tip special (leucemie limfatică cronică) cu avantaj ecologic asupra limfocitelor T, cu deteriorarea clearance-ului ce duce la sindromul de poliautoagresiune ori apariția de cancer.

Relația unor infecții virale persistente cu autoimunitatea, a fost observată și în modelul animal natural al șoarecelui NZB, care este infectat cu virus asemănător celui al leucemiei Moloney, cît și la omul bolnav de LES (care prezintă structuri asemănătoare virusului tip C), sugerîndu-se cinci mecanisme, prin care o asemenea infecție virală persistentă ar perturba homeostazia imună:

a) Antigenele virale ARN codificate pe membrana gazdei ar acţiona cărăuş faţă de aceasta (haptenă), declanşînd răspuns cu anticorpi anti ARN şi ADN.

b) Virusul ar altera celulele timice determinînd modificări şi iniţiere de limfocite T antitimocite.

c) Virusul ar determina modificări genetice la nivelul limfocitelor stem, de tip mutaţional.

d) Virusul ar interfera cu constituenţi catabolici celulari determinînd complexe de tip imunologic.

e) Infecţia virală declanşată în situaţii de deficienţă a complementului, instaurează secundar prin mecanismele a—d, modificări autoimune. Această situaţie are loc în stadiile avansate ale neoplasmelor, cît şi ale bolilor autoimune (cînd constituie, astfel, o verigă de evolutivitate a bolii autoimune).

Atît în majoritatea tumorilor cît şi în unele condiţii autoimune există o infecţie virală inductoare (oncogenă-autoimunogenă) ce poate implica orice subpopulaţie limfocitară din cadrul limphonului. În autoimunitate acţionează preferenţial spre capătul iniţial al seriei imunologice, adică limfocitul stem şi timocitul.

Condiţia de bază, însă, ca o asemenea infecţie virală să poată crea condiţii de imunogeneză, respectiv pentru antigenele tumorale, constă în faptul că infecţia neonatală cu virusuri oncogene nu le dă posibilitatea de a fi şi tolerate (cum se întîmplă de obicei cu antigenele nonselfului introduse în recipient nematur imunologic) ci din contra, stimulează oricînd răspunsul imun.

Activarea oncogenă a virusului poate avea loc în condiţii de GvH-HvG.

S-a dovedit că inocularea cu splenocite într-un recipient identic în ce priveşte CHM, dar cu deosebiri a unor loci minori de histocompatibilitate, duce la o rapidă activare a virusului leucemiei prin mecanism de r GvH-HvG. În autoimunitatea generalizată poate fi realizată r GvH-HvG prin apariţia lc T antitimice (limfocite ce au căpătat această calitate probabil postmutaţional). Relaţia lor cu timocitele ducea la activarea virusului leucemiei şi la transformare tumorală. În această situaţie, legătura AI-Tumoră este inversă, la baza ei stînd deci activarea virusului oncogen prin reacţia GvH creată de lc T antitimice. Cel mai des, geneza acestor limfocite antitimocite are loc prin mutaţie somatică secvenţială la nivelul lc stem (celulă dotată cu înalt grad de metastabilitate).

Deci: genom predispus → mutaţie somatică a lc stem ori progenitor al lc T → lc T antitimocit → autoimunitate (activare tip r. GvH/HvG) → activarea virusului leucemiei → diversificare rapidă a limfocitelor, creînd condiţii favorabile transformării lor oncogene → neoplazie.

În organismele cu autoimunitate generalizată limfocitele se divid mai repede decît la normal, furnizînd condiţii favorabile transformării lor de către virus în sensul malignizării.

Pînă acum s-a putut vedea aşadar cum asocierea autoimunităţii cu neoplazia are loc în ambele sensuri.

În situaţia tumoră → Autoimunitate, secvenţa evenimentelor ar fi: virus oncogen (ARN) → tumoră limfoidă → himerism r. GvH/HvG → Autoimunitate.

Scanned with OKEN Scanner

În situaţia Autoimunitate — Tumoră, evenimentele se derulează astfel (fig. 40):

Se poate înţelege cu uşurinţă că şi într-o situaţie şi în alta, evenimentele se pot continua, o stare trecînd în alta şi vice-versa.

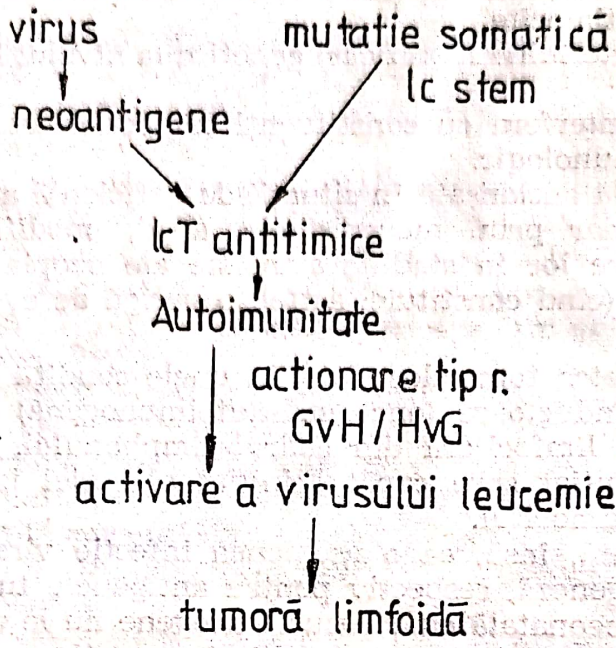


Fig. 40

Totuşi se pot trage trei concluzii şi anume:

— activarea virală (care va duce la autoimunitate ori neoplazie) poate fi condiţionată de r. GvH-HvG);

— denominatorul comun al ambelor situaţii îl poate constitui virusul ce acţionează pe un teren cu genom special;

— atît reacţia autoimunitară cît şi imunobiologia antitumorală reprezintă momente ale reacţiei HvG, a căror intensitate este rezultanta diferenţei cantitative a celulelor maligne şi nemaligne cît şi a atacului citotoxic, nuanţat, de la moment la moment, al limfocitelor antiself.

Imunologia poate oferi bază pentru stabilirea diagnosticului cît şi a fazei de boală atît în cancer, dar mai ales în situaţiile de asocieri neoplazie-autoimunitate.

A) Metode directe: demonstrarea prezenţei unor antigene tumorale (AFP, CEA) prin ser produs la altă specie.

B) Metode imunologice: demonstrarea răspunsului imun al bolnavului faţă de antigene humorale:

a) **Anticorpii humorali** pot fi detectaţi prin imunofluorescenţă, difuziune în gel, citotoxicitate dependentă de complement, imunitate mediată celular dependentă de anticorpi (celule K), electroforeză radioimună (RIA).

b) **Imunitatea celulară** poate fi demonstrată prin teste cutanate, răspuns blastogenetic al limfocitelor, microcitotoxicitate sau inhibiţia coloniilor, inhibiţia migrării macrofagelor (MIF) mobilitate electroforetică macrofagică (MEM), inhibiţia aderenţei leucocitare (IAL).

C) Rejecţia tumorii in vivo: transplant al antigenelor tumorale în recipiente singenice. Este utilizată numai la animal. Există însă un model

Scanned with OKEN Scanner

uman natural: regresia spontană a cancerului, ce reprezintă rejecție imunologică tumorală.

Baza stabilirii pronosticului poate fi conferită de:

- Măsurarea nivelului circulant de CEA. Menținerea unui titru crescut postoperator în neoplazia tractului gastric intestinal înseamnă fie că operația a fost incompletă, fie că tumora recidivează.
- Teste seriale ale reactivității imunologice față de antigene tumorale, care măsoară capacitatea citotoxică a lc T_k proprii față de tumoră cît și prezența factorilor serici blocatori ori deblocatori.

Metodele de stabilire a stării imune generale au importanță în orice formă de cancer, dar mai ales în cele asociate cu autoimunitatea.

1. STABILIREA CAPACITĂȚII IMUNE CELULARE

Nenumărate studii au demonstrat corelare între imunocompetență (în special a lc T) și prognoza cancerului:

Reactivitatea în testul cutanat la DNCB ori alte antigene ubicuitare măsoară imunitatea mediată celular.

Cînd este normală se asigură un pronostic bun, cu supraviețuire. Nereactivitatea ori conversiunea de la pozitiv la negativ este asociată cu recurențe postoperatorii și agravare, iar cînd se face de la negativ la pozitiv semnifică control imunologic asupra tumorii.

2. APRECIEREA REZERVEI IMUNOLOGICE

Procesul de periemperipolesis, de transformare blastică și plasmocitară cît și de punți intercelulare sînt criterii ale rezervei imunologice, lipsind în situații cu defect imunologic (107).

În boli cu complicații autoimune ca boala Hodgkin, leucemia limfatică cronică, pe baza celor patru criterii, aprecierea rezervei imunologice constituie un indicator în stabilirea pronosticului bolii atît ca stadiu de evoluție cît și complicații autoimune. Rezerva imunologică mare poate semnifica fie autoimunitate, fie pronostic bun. Se poate vorbi de o boală Hodgkin cu rezerva imunogenă periferică scăzută (limfocite PAH negative) cu pronostic sever, în care ne putem aștepta la infecții sau manifestări de tip „runting".

Starea imună a ganglionilor regionali, unde se găsește reacția imună celulară specific tumorală și unde hiperplazia limfoplasmocitară este de pronostic bun.

Stadiul măduvei osoase, stadiul reticulozei limfoplasmocitare au o mare importanță în stabilirea pronosticului.

Sistemul de supraveghere conferă așadar imunității mediate celular rol crucial, față de tumori și de clone aberante ale autoimunității, iar deprimarea ei în aceste ocazii este compensată de creșterea sistemului complement.

Scanned with OKEN Scanner

Stadializarea reactivității imune în autoimunitate/neoplasme, ține seama de 6 etape caracterizate prin:

0	reacție	cutanată	în	cadrul	HI	intactă,	nivel	C′ coborît;
I	„	„	„	„	„	„	„	C′ normal (30—45 CH 50/ml);
II	„	„	„	„	„	„	„	C′ crescut > 45/ml;
III	„	„	„	„	„	scăzută	< 10 mm	C′ crescut > 45/ml;
IV	„	„	„	„	„	„	< „	C′ normal (30—45);
V	„	„	„	„	„	„	< „	C′ scăzut < 30/m.

Sindromul Behçet se caracterizează prin stadializarea II—III, în timp ce LES=stadiu IV—V.

Cu cît autoimunitatea se generalizează și poliautoagresiunea se agravează cu atît imunitatea mediată celular se deprimă și complementul tinde să coboare, analiza fluxului imunochimic al mecanismului de apărare conferind sistemului C′ (în special componența C_3) loc de zonă centrală a sistemului imun.

Imunoterapia neoplaziei constituie un domeniu vast experimental cuprinzînd două subcapitole: mijloace specifice și nespecifice.

Dintre mijloacele antitumorale nespecifice mai cunoscute sînt: macrofagele, BCG și corynebacterium parvum. Acțiunea lor este diversificată: activarea macrofagelor și răspuns imun față de un antigen cu care reacționează încrucișat.

Mijloacele specifice constau în transformarea răspunsului imun. La baza acestui principiu stă modelul producerii lc T_k care reprezintă zona centrală de control al cancerului.

S-a demonstrat că e posibilă imunizarea lc T in vitro față de două antigene tumorale prezente pe plasmocitomul murin. De la acest stadiu s-a ajuns să se recunoască că orice celulă malignă poartă o largă varietate de antigene tumorale, unele induse viral, altele oncofetale sau unice. De asemenea, s-a stabilit că există un determinism genetic ce stă la baza recunoașterii de către limfocit a antigenelor tumorale.

Deși active in vitro lc T_k se dovedesc inapte în modelul imunoterapeutic datorită altor factori care influențează capacitatea lc T circulant de a distruge tumora.

Evoluția unei tumori este influențată de factori imunologici multipli. Imunocompetența gazdei poate conduce la eliminarea tumorii, în timp ce supresia imunității celulare, la grăbirea creșterii tumorale.

În ultimul caz se va stimula imunitatea celulară prin factori nespecifici (BCG, KLH) ori specifici.

Scanned with OKEN Scanner

XIII. NOI ORIENTĂRI DIETETICE ȘI TERAPEUTICE ÎN POLIAUTOAGRESIUNE

Tratamentul bolilor autoimune întîmpină dificultăţi, adesea insurmontabile datorită cursului imprevizibil al bolii, cît şi mecanismului variat, complex, în mare parte dificil de a fi cuprins. Fluctuenţa evoluţiei bolii autoimune impune astfel o apreciere cît mai justă a momentului bolii şi a aprecierii exacte a ecuaţiei imune a bolnavului. Nicăieri, principiul individualizării medicaţiei nu pare a fi mai indicat ca în această stare de boală. Faptul că medicaţia imunosupresivă rămîne şi în prezent un experiment, face ca alegerea tratamentului să fie hotărîtă între ceea ce poate fi controlat şi deci să furnizeze informaţii şi ceea ce nu poate să fie controlat şi deci lipsit de element informaţional. Astfel, simpla apreciere de sindrom imunoproliferativ justifică medicaţia imunosupresoare doar în măsura în care ascultă de parametrii de control. Aceşti parametri de control sînt: starea clinică, titrul anticorpilor circulanţi dirijaţi împotriva selfului, complementemia, gradul alterării sensibilităţii întîrziate, gradul depleţiei sau infiltraţiei limfoide în organele imune, canalul toracic-sînge; aprecierea rezervei imunologice; cuantificarea şi aprecierea funcţională a diverselor seturi de limfocite; studiul măduvei osoase; cunoaşterea momentului ciclului celular asupra căruia trebuie acţionat (de ex. prima treaptă de diferenţiere de la lc stem medular către progenitorii lc T, se află în momentul S); stadiul de reacţie imună asupra căreia trebuie intervenit; tipul de reacţie imună (I—VI) care trebuie influenţată şi în ce fel etc.

Dificultatea nu se opreşte însă numai la acest punct de vedere. Criile de alegere a medicaţiei prin efect maxim asupra elementelor cere limfoplasmocitare, cu lipsă de toxicitate a drogului utilizat, se

XIII. NOI ORIENTĂRI DIETETICE ŞI TERAPEUTICE ÎN POLIAUTOAGRESIUNE

Tratamentul bolilor autoimune întîmpină dificultăţi, adesea insurmontabile datorită cursului imprevizibil al bolii, cît şi mecanismului variat, complex, în mare parte dificil de a fi cuprins. Fluctuenţa evoluţiei bolii autoimune impune astfel o apreciere cît mai justă a momentului bolii şi a aprecierii exacte a ecuaţiei imune a bolnavului. Nicăieri, principiul individualizării medicaţiei nu pare a fi mai indicat ca în această stare de boală. Faptul că medicaţia imunosupresivă rămîne şi în prezent un experiment, face ca alegerea tratamentului să fie hotărîtă între ceea ce poate fi controlat şi deci să furnizeze informaţii şi ceea ce nu poate să fie controlat şi deci lipsit de element informaţional. Astfel, simpla apreciere de sindrom imunoproliferativ justifică medicaţia imunosupresoare doar în măsura în care ascultă de parametrii de control. Aceşti parametri de control sînt: starea clinică, titrul anticorpilor circulanţi dirijaţi împotriva selfului, complementemia, gradul alterării sensibilităţii întîrziate, gradul depleţiei sau infiltraţiei limfoide în organele imune, canalul toracic-sînge; aprecierea rezervei imunologice; cuantificarea şi aprecierea funcţională a diverselor seturi de limfocite; studiul măduvei osoase; cunoaşterea momentului ciclului celular asupra căruia trebuie acţionat (de ex. prima treaptă de diferenţiere de la lc stem medular către progenitorii lc T, se află în momentul S); stadiul de reacţie imună asupra căreia trebuie intervenit; tipul de reacţie imună (I—VI) care trebuie influenţată şi în ce fel etc.

Dificultatea nu se opreşte însă numai la acest punct de vedere. Criteriile de alegere a medicaţiei prin efect maxim asupra elementelor celulare limfoplasmocitare, cu lipsă de toxicitate a drogului utilizat, se

ciocneşte însă de alte discrepanţe care îngreunează şi mai mult conduita tratamentului:

1. Rata metabolică a medicamentului imunosupresiv este legată de suprafaţa şi nu de greutatea corporală (astfel o doză de 1 mg/kilo/om este echivalentă toxic cu 13 mg/kilo/şoarece de 20 g; 7 mg/kilo/şobolan de 100 g; 3 mg/kilo/maimuţă de 2,5 kg, 2 mg/kilo/cîine de 7 kg.

2. Mecanismul ce operează in vitro nu corespunde cu cel in vivo, de unde trebuie aflaţi parametrii care să stabilească concentraţiile apropriate in vivo.

3. Extrapolările animal-om sînt hazardate, prin efectele variabile de la o specie la alta (la cobai, 6 MP are efect minim; MT efect bun. La iepure, invers, iar la cîine amîndouă la fel; Cy suprimă la cobai lc B şi nu lc T, iar la om şi şoarece, ambele populaţii limfocitare).

4. Chiar în cazul aceleiaşi specii şi mai mult, la acelaşi bolnav în momente diferite ale bolii, populaţia limfocitară care trebuie menajată ori suprimată, poate varia nedefinit, ascultînd de ciclul celular ori de diverse sensibilităţi/rezistenţe, faţă de variatele manevre imunosupresive.

5. Efectul medicaţiei imunosupresive ca şi al celei modulatorii se adresează unui anumit moment al ciclului celular; iar în cadrul celor 6 tipuri de reacţie autoimună comportamentul este variat după stadiul imunopatogenic (recunoaştere, reactivitate alergică, efectuare). Astfel, efectul agentului imunosupresiv depinde de momentul în care a fost administrat, în legătură de ex. cu stimularea antigenică: antimetaboliţii acţionează asupra celulelor proliferante, avînd efect maxim asupra răspunsului imun dacă sînt date înaintea stimulării antigenice; în timp ce substanţele ce acţionează asupra lc neproliferativ (SAL, CS), pot fi administrate înainte ori în timpul stimulării antigenice şi au efect slab cînd sînt administrate tardiv.

6. Acţiunea secundară, toxică, este legată de cantitatea unei doze, dar şi de ritmul de administrare (pentru antimetabolite această acţiune creşte cînd se dau doze mici şi frecvente).

7. Nu se poate stabili a priori absolut nimic dacă nu există informaţii despre sensibilitatea şi puterea recuperabilă a variatelor populaţii limfocitare.

8. Întrucît una din modalităţile patogenice ale autoimunităţii pare a fi rHvG—rGvH, stabilirea prin cuantificare a populaţiilor limfocitare splenice, ganglionare şi medulare poate orienta pe terapeut spre diverse atitudini: anti-splenică (prevalenţa gazdei), anti-ganglionară (prevalenţa grefei), cu concomitentă modulare şi întărire a sectorului slab. Aprecierea stadializării „reticulozei limfoplasmocitare", prin examinarea măduvei osoase este condiţia prealabilă a oricărei terapeutici în autoimunitate.

9. Medicaţia imunitară, în mare, cuprinde 3 compartimente: seruri antitoxice-imunoglobulinice, vaccinuri, imunoreglatoare. În cazul autoimunităţii, arsenalul terapeutic este conferit aproape în exclusivitate de sectorul 3, al medicaţiei imunoreglatoare. Acest dispozitiv este alcătuit din substanţe ce afectează mecanismul imun, stimulîndu-l ori supresîndu-l, precum şi din medicaţie activatoare ori inhibitoare a complementului.

10. Deoarece imunologia autoimunităţii se află încă în largă măsură într-un stadiu experimental se subliniază dintr-un început imperfecta definire a manipulărilor farmacologice. Totuşi, toate cele 6 reacţii imune

Scanned with OKEN Scanner

patogenice au o serie de trăsături comune, care permit subdivizare în trei stadii separate: recunoaştere, alergică, efectoare (1140). În mare, primul stadiu poate fi influenţat chirurgical (timectomie), prin iradiere (X), alkilanţi, corticosteroizi, blocada SRE, anticorpi specifici. Poate fi augmentat modulator, prin imunostimulente (adjuvanţi, BCG, C parvum, toxine bacteriene).

Stadiul II alergic, se desfăşoară la două nivele: humoral, celular. Poate fi influenţat prin: tratamente care suprimă cantitativ lc B ori T, adică prin iradiere, agenţi alkilanţi, antimetabolici, steroizi, SAL, drenaj al canalului toracic, acid linoleic, d.l-penicilamină, oxisuran. Poate fi modulat, augmentat, prin ARN, polianioni, tiloron, levamisol, propranolol (în special acesta mărind imunoglobulinosinteza E). Rolul cAMP poate fi diferit: de obicei scade motilitatea limfocitară, răspunsurile la mitogene cît şi anticorposinteza-secreţia. Totuşi, în anumite situaţii măreşte răspunsurile lc B, întărind şi funcţia lc T helper.

Reacţia imună la nivelul celulei ţintă primare poate fi inhibată prin competiţia ag—ac, blocada receptorului, inactivarea complementului şi poate fi augmentată prin con A, serina fosfatidil.

Stadiul III, efector, cuprinde eliberarea mediatorilor şi efectele acestora asupra celulelor organelor terminale, determinînd cortegiul simptomatologiei legate de hipersensibilitatea imediată ori tardivă. Deşi acest stadiu este considerat neimunologic, totuşi o mare parte din aceşti mediatori influenţează treptele dintîi ale reacţiilor imune printr-un feedback modulator (1140). S-a demonstrat acest lucru cu histamina, prostaglandinele, kininele, limfokinele. Asupra acestui stadiu există un întreg arsenal terapeutic: antihistaminice de sinteză, steroizi, antagonişti SRS-A, prostaglandine E, cAMP, colchicina, anticholinergice, antiinflamatoare etc.

11. Individualizarea fiecărui caz de condiţie autoimună poate fi analogată cu situaţia dintr-un serviciu de reanimare, unde fişa imunologică a fiecărui moment al bolii, stabileşte medicaţia corespunzătoare imunoreglatoare, funcţie de împlinirea criteriilor ce hotărăsc stadializarea. Din acest motiv nu se poate stabili o schemă de tratament pentru o boală autoimună ori alta şi din această cauză şi rezultatele obţinute pe loturi de bolnavi sînt diferite de la autor la autor, deoarece s-a neglijat că fiecare bolnav tratat este un experiment unic ce nu permite generalizarea. După cum nu este permis şi de conceput un tratament cu anticoagulante fără a fi corelat cu stabilirea zilnică a procentului de protrombină şi după cum antibioticul nu trebuie să fie administrat fără o prealabilă testare in vitro, completat în timpul tratamentului cu testare in vivo, aşa trebuie prevăzută chimioterapia imunosupresivă şi modulatorie în neoplasme — cu prealabila testare la imunosupresor, iar în autoimunitate cu stabilirea fişei autoimune care să stabilească ecuaţia imunologică completă a bolnavului, de la lc stem şi precursori pînă la mediatori şi complement.

12. Conducerea tratamentului trebuie corelată strîns cu colectarea tuturor indicaţiilor eventualei amiloidogeneze, condiţie patologică imună, ce poate surveni frecvent în cursul poliautoagresiunii, de unde prudenţa maximă a utilizării corticosteroizilor, antimetaboliţilor, ori globulinei antiinflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

13. Observaţiile legate de alimentaţie sugerează ca măsuri profilactice evitarea supraalimentaţiei în perioada copilăriei, cît şi a excesului de lapte, pîine şi ouă în perioadele de boală.

14. Conducerea tratamentului va trebui să includă corectarea deficienţei celulare T supresoare, prin hormoni timici ori factori de transfer, precum şi activarea unor subseturi limfocitare prin adjuvante ori mitogene.

15. Obiectivul stimulării lc T supresoare ar putea fi realizat eventual prin administrarea de autoantigene ori anticorpi anti-idiotip. Imunostimularea cît şi imunosupresia trebuie combinate într-o manieră prielnică stăpînirii defectelor imunopatogenice, care au condus la condiţia autoimună respectivă.

16. Deşi la vîrstnici există un deficit imunologic (tradus prin nivel crescut de imunoglobuline serice, scădere numerică a limfocitelor T circulante, răspuns diminuat faţă de PHA şi abolit de MIF) cu ajutorul agenţilor stimulatori, imunologic se pot cîştiga nivele superioare funcţionale. Dintre aceşti imunostimulatori (levamisol, BCG, hidrolizat bacterian-D iribiotin) cel mai eficient este BCG, urmat la o oarecare distanţă de hidrolizatul bacterian (443).

17. Complexele imune pot participa în patogeneza multor boli autoimune. Aceste complexe imune pot fi eliminate prin injecţie de imunoglobulină, fapt ce poate fi luat în consideraţie ca factor terapeutic (1153).

Scanned with OKEN Scanner

XIV. GLOSAR IMUNO-GENETIC ȘI ABREVIAȚIUNI

A=locus A, în complexul de histocompatibilitate majoră (HL-A), sinonim cu La și corespondentul regiunii K la șoarece; conține 9 alele.

AAA=anticorpi anti-albumină alterată.

AARAch=autoanticorp antireceptor acetilcolină.

AAS=antigen de acoperire al spermatozoizilor.

AAT (AAAT)=autoanticorpi antitiroidieni.

Ac=anticorp, globulină elaborată de organism ca răspuns față de antigen. Posedă situsuri reactive cu care se combină specific cu anumite configurații chimice caracteristice antigenului ce i-a dat naștere.

ACROCENTRIC=cromosom cu centromerul situat la unul din capete.

AcTS=sistem stimulator tiroidian specific uman.

ADJUVANT=substanță care mărește elaborarea anticorpului specific față de un antigen. Adjuvantul poate prelungi stimulul antigenic, formînd depozit, din care antigenul este eliberat lent, favorizînd astfel punerea în contact a antigenului cu un număr crescut de limfocite imunocompetente.

ADJUVANT FREUND COMPLET=emulsie oleo-apoasă a antigenului (de regulă în faza apoasă), amestecat cu M. tuberculosis omorît, în faza oleoasă.

ADJUVANT FREUND INCOMPLET=conține microorganisme în faza oleoasă.

ADN=acid dezoxiribonucleic; heteropolimer alcătuit din polimerizarea a 4 dezoxiribonucleotizi. ADN este constituentul materialului genetic al viețuitoarelor, cu excepția unor virusuri; se află în cromosomi.

AFINITATE=forța de legare intrinsecă a unui situs unic de combinare al anticorpului, cu un situs unic de legare (epitop) al substratului antigenic. Acest situs corespunde porțiunii V a anticorpului.

AFINITATE CROMATOGRAFICĂ=metodă ce folosește mediul cromatografic purificînd moleculele (celulele) de substanțe pentru care au afinitate și pe care le atașează de suportul insolubil al mediului. Astfel anticorpii nu pot fi spălați, din cauza înaltei afinități.

Scanned with OKEN Scanner

AFP=alfa feto-proteină.

Ag=antigen, substanță ce produce în organism răspuns imunologic specific (anticorp, stare de hipersensibilizare ori de toleranță).

Ag HBs=antigen hepatită B de suprafață.

AGLUTINARE LA RECE=aglutinare ce are loc între 4—25°.

AGLUTININĂ=anticorp capabil a aglutina specific particule.

AGLUTININĂ NEREGULATĂ (NEOBIȘNUITĂ)=aglutinină diferită de cele anti A/B (de ex. anti-Rh, anti-M etc.).

AGLUTININĂ LA RECE=aglutinină ce acționează la temperatură joasă.

AGLUTINOGEN=antigen capabil a determina apariția aglutinării.

AHAI=anemie hemolitică autoimună.

AIC=anticorp insular citoplasmatic.

AIR=alfa globulină imuno-reglatoare.

ALELĂ=o genă dintr-o serie de gene alternative care se găsesc pe același locus genetic și care controlează diversele expresii ale unui caracter.

ALELĂ MUTĂ=nu are produs detectabil; este efectul probabil al unei mutante nonsens.

ALOGENIC=termen utilizat pentru diferențele antigenice din cadrul unei specii.

ALOTIP=marker genetic la un locus „individual"; variantă controlată genetic, în sînul aceleiași specii.

Am=substrat de variație al lanțului H alfa.

ANAE=alfa naftilacetat esteraza, marker citochimic al lc B tonsilare.

ANEUPLOIDIE=situație în care există fie cromosomi suplimentari, fie lipsă, față de numărul normal de cromosomi (2n).

ANTICORPI ANTI Rh=anticorpi specifici antigenelor din sistemul Rh.

ANTICORPI ANTI Rh BLOCATORI SAU INCOMPLEȚI=anticorpi capabili a se fixa pe eritrocite, incapabili a produce aglutinarea acestora.

ANTICORPI BIVALENȚI=aglutinine.

ANTICORPI NATURALI=anticorpi ce apar fără stimul antigenic aparent.

ANTIGEN T=antigen intracelular tumoral, indiferent de celula transformată, a cărui specificitate este conferită de virusul care a transformat celula. Antigenul T provoacă in vivo răspuns imun de tip humoral.

AP=anemia pernicioasă.

ARN=acid ribonucleic, heteropolimer alcătuit din 4 nucleotizi diferiți, polimerizați, reprezintă materialul ce asigură transcripția și translația la nivelul organismelor vii; de asemenea constituie materialul genetic al unor virusuri.

ARNm=ARN mesager este obținut prin transcripția mesajului genetic ADN, și servește ca matriță în proteinosinteză.

ARN VIRAL=constituie materialul genetic al ribovirusurilor. Replicarea este efectuată cu ajutorul ARN-replicazei. Posedă informația necesară sintezei acestei enzime.

AUTOANTICORP=AAC=imunoglobulină îndreptată față de antigene proprii, ca urmare fie a „dezvelirii" autoantigenelor, fie a unei mutații somatice la nivelul limfocitului stem ori a progenitorilor.

AUTOANTIGEN DOBÎNDIT=antigen endogen obținut prin modificarea de structură, sub acțiunea agenților fizici, chimici, microbieni. Modificarea duce la mascarea caracterelor ce dau specificitatea individului păstrînd însă cele ce dau specificitatea de organ ori funcție.

AUTOANTIGEN NATURAL=este un component al organismului cu putere imunogenă, datorită izolării anatomice ori embriologice, neavînd acces la centrii

Scanned with OKEN Scanner

imunologici și nu beneficiază de toleranța imună naturală (ex. mielina, tireoglobulina, spermatozoid, cristalin, tract uveal).

AUTOGREFA SAU GREFA AUTOLOGĂ=grefa propriului organism, transplantul avînd loc cu un țesut dintr-o parte în alta a organismului. În situația autogrefei receptorul și donorul sînt identici.

AUTOSOM=orice cromosom înafara celor sexuali (la om sînt 22 perechi).

Az=azathioprină sau imuran, substanță imunosupresoare.

B=locusul B de histocompatibilitate, sinonim cu Four (4), conține 14 alele.

BAI=boala Addison idiopatică.

BAIH=boala autoimună hepatică.

BAIT=boala autoimună tiroidiană.

B. CFR=limfocit B formator de rozetă.

BCG=bacil Calmette Guérin, sușă atenuată de M. tuberculosis, utilizată atît ca vaccin, cît și ca stimulent imunologic.

BF=factorul B al sistemului properdină.

BETA 2 MICROGLOBULINA=component polipeptidic al unor molecule HLA. Prezentă în abundență în urina nefroticului. Are asemănări structurale cu părți ale imunoglobulinei și activează sistemul C′.

bG=betaglicuronidaza.

BH=boala Hashimoto.

BIOTIP=grupă de indivizi cu constituție genetică identică.

BOALA OMOLOGĂ=sau alogenă, sau de transplant, este o reacție GvH-HvG rezultat al uneia din următoarele 7 situații:

1. injecție de limfocite adulte;
2. injectare de limfocite parentale hibridului Fl tolerant;
3. administrare de limfocite unor animale cărora li s-a realizat o prealabilă toleranță față de antigenele H_2 ale acestor limfocite;
4. parabioză;
5. himera de iradiere;
6. administrare de limfocite imunocompetente unor gazde alogene imunodeficiente;
7. injectare de limfocite de la un donor în prealabil sensibilizat cu limfocite ale gazdei.

BOALA RUNT=este reacție GvH—HvG rezultată din injectarea de splenocite alogene șoarecelui nou-născut.

BPOC=bronhopneumopatia obstructivă cronică.

BRAȚ (CROMOSOMIAL)=porțiunea dintr-o cromatidă localizată de fiecare parte a centromerului la cromosomul în metafază.

CA_2=sistemul al doilea al coloidului acinar tiroidian.

cAMP=ciclo-adenil-monofosforic, mediator intracelular, al doilea mesager, cu efect important în activitatea microtubulilor și a altor elemente contractile ale celulei. O creștere a nivelului cAMP duce la descreșterea mobilității celulare.

CAR=celulă autoreactivă.

CARACTER=trăsătură distinctivă a indivizilor unii față de alții.

CĂRĂUȘ=molecula imunogenică pe care se cuplează haptena.

CARIOTIP=înfățișarea cromosomilor (număr, formă etc.) în metafază, la un individ sau la o specie.

CCDA=citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi.

CCDCI=citotoxicitate celulară dependentă de complexe imune.

CE=celulă efectoare.

Scanned with OKEN Scanner

CEA=antigen carcinoembrionic.

CENTROMER=arie necolorată a cromosomului ce separă brațele acestuia și constituie punctul de atașare la fusul mitotic.

CFA=celulă formatoare de anticorpi, sinonimă cu plasmocitul, sau cu celula poolului Z.

CFR=celulă formatoare de rozetă.

CFR-A=limfocit ce rozetează hematii autologe.

CFR-H=limfocit ce rozetează hematii umane.

cGMP=ciclo-glutamil-monofosforic.

CICLU CELULAR=sinonim ciclul vieții celulare; este ciclul de viață al unei celule de la o diviziune la alta, incluzînd mitoza (M) și interfaza.

CIS=două gene ale aceluiași cromosom sînt cis una față de alta, sau cuplate.

CITOFILIC=cu afinitate pentru celule (de obicei se aplică anticorpilor care se leagă de macrofage).

CITOTOXICITATE=distrugere a celulelor de către celule, anticorp, complement, ori alți agenți.

CLONĂ=totalitatea descendenților identici genetic, alcătuind o familie de celule, derivate asexuat de la o singură celulă, prin diviziuni repetate.

CMH=complexul major de histocompatibilitate, HL-A la om, H_2 la șoarece, format la om din 2 loci (La, 4) quasilincați pe același cromosom (6).

CML=citotoxicitate mediată de limfocit.

CODON=o tripletă de trei baze într-un lanț de ADN care codifică specific un aminoacid.

COMPLEXUL ANTIGEN-ANTICORP=sau complexul imun, este un complex stereospecific datorat combinării situsului specific al anticorpului complementar spațial cu al determinantului antigenic. Reacția antigen-anticorp este specifică (deși există și reacții încrucișate), ducînd la o primă unire reversibilă antigen-anticorp. Combinarea antigen-anticorp are loc în proporții multiple, anticorpii de obicei fiind bivalenți, iar antigenele multivalente. Unirea ag-ac este asigurată de legături necovalente, cu rază foarte scurtă de acțiune, ce acționează cînd polii reactivi sînt foarte apropiați (electrostatice, polare, de hidrogen, van der Waals). Evidențierea reacției ag-ac are loc într-un al doilea timp și necesită factori specifici (multivalența reciprocă a ag și ac cu raport stabilit al reacțiilor), nespecifici (concentrații de electroliți, temperatură și pH optim, lipide serice etc.) cît și de C′. Al doilea timp, al unirii, caracterizat prin modificări fizice observabile poate fi exprimat prin precipitare, aglutinare, liză celulară.

COMPLEXUL IMUN SOLUBIL=caracterizat prin exces de antigen.

CONCORDANȚĂ=identitate a gemenilor în fiecare, ori într-un anumit caracter.

Con A=concanavalina A, mitogen al limfocitului T.

CONGENIC=animal ce diferă de o sușă singenică de bază printr-un locus; este produsul încrucișării unui F1 cu un părinte.

CONSTRICȚIE SECUNDARĂ=arie necolorabilă pe brațul unui cromosom.

CPB=ciroza primară biliară.

CROMATIDA=una din cele două subunități longitudinale vizibile la microscopul optic, ale unui cromosom în metafază.

CROMATINA=porțiuni ale nucleului colorate cu o colorație specifică pentru ADN.

CROMATINA SEXUALĂ FEMININĂ (CORPI BARR)=arie caracteristică în nucleul din interfază, compusă din material al cromosomului X, colorată intens cu colorația pentru ADN.

Scanned with OKEN Scanner

CROMATINA SEXUALĂ MASCULINĂ (CORPI Y)=arie caracteristică a nucleului în interfază, compusă din material cromosomial Y, care este intens fluorescent.

CROMOSOM=material nucleoproteinic compact în nucleul celulei, ce se colorează cu coloranți bazici și care este observabil la microscopul optic atît în mitoză cît și în meioză.

CROMOSOMI SEXUALI (XX LA FEMEIE; XY LA BĂRBAT)=în mod normal la fiecare individ este prezentă o pereche.

CROSSING-OVER=schimb de material genetic între membrii unei perechi de cromosomi omologi, ducînd la formare de recombinanți.

CT=celulă țintă.

CURBA LUI GAUSS-LAPLACE=reprezentare grafică a distribuției normale.

CY=ciclofosfamidă.

D=donor.

DELEȚIE=pierderea unui segment mijlociu dintr-un cromosom, în urma unui crossing-over.

DET=distrofia endemică tireopată.

DETERMINISM POLIGENIC=intervenția mai multor gene dispuse în mai multe zone ale genomului, nelincate, cu rol în codificarea unei trăsături fenotipice.

DH=dermatita herpetiformă.

DIPLOID=calitatea de a poseda două genome; la om celulele somatice conțin un număr diploid de cromosomi: 46 (2N).

DNP=dinitrofenol, haptenă.

DOMINANT=caracter dominant care este capabil a masca parțial ori total manifestarea caracterului alternativ la F 1; gena dominantă: alela ce se manifestă preponderent în F 1.

DOMINANȚĂ=fenomen prin care una din alele influențează mai puternic asupra unui caracter decît alela parteneră, alela dominantă determinînd fenotipul exprimat de un heterozigot.

DS=antigen ce acționează asupra 1c B medular.

DZ=diabet zaharat.

E=rozetarea eritrocitelor de oaie.

EA=rozetarea eritrocitelor de oaie îmbrăcate cu anticorpi.

EAC=rozetarea eritrocitelor de oaie îmbrăcate cu anticorpi și complement.

EAC-CFR=celule formatoare de rozetă de tip EAC.

EAE=encefalita alergică (autoimună) experimentală.

EBV=virus Epstein Barr; găsit în asociere cu limfomul Burkitt. Poate fi oncogenic în anumite circumstanțe.

ECHIVALENȚĂ=ZONĂ=proporție optimă între anticorpi și antigen, favorizînd precipitarea maximă.

EMDA=encefalomielita difuză acută.

ENHANCEMENT=prelungirea supraviețuirii grefei cu ajutorul anticorpului, probabil interferînd cu zona efectoare a răspunsului imun.

EPITOP=determinant antigenic unic; porțiunea moleculei care se va combina cu un situs anumit de combinare al anticorpului.

F=factor, echivalent solubil al receptorului pentru antigen de pe membrana 1c T, ce se poate substitui 1c T_H; sinonim cu FST.

F 1=prima generație a descendenților rezultînd din încrucișarea a doi indivizi.

FA=fosfataza alcalină.

FAK=factor asistent ucigaș.

Scanned with OKEN Scanner

FAN=factor antinuclear.
FAO=factor activator osteoclastic.
FATSS=factor supresor solubil tranzitor activ.
FCAI=fixare de complement autoimună (Gajdusec).
FCG=factor solubil corelat genetic.
FE=factor encefalitogen.
FEA=factor cu efect alogen.
FENOMENUL DE ENHANCEMENT (FACILITARE)=realizează mărirea timpului de supraviețuire a grefei, este legat de dezvoltarea anticorpilor circulanți, se dezvoltă prin desensibilizare temporară specifică cu celule prelevate de la viitorul donor.
FENOMENUL SULZBERGER-CHASE=constă în abolirea sensibilității cutanate la clorura de picril, la cobaiul adult căruia i s-a administrat în prealabil intravenos ori oral clorură de picril în doză subtoxică.
FENOCOPIE=un individ al cărui aspect exterior este produs de un efect al mediului înconjurător, dar al cărui fenotip este similar celui produs printr-un efect genetic.
FENOTIP=totalitatea caracterelor unui individ, alcătuind constituția fizică a sa, incluzînd structura fizică, biochimică, fiziologică și care este determinată de genotipul său, dar și de mediul în care se dezvoltă.
FHT=factor humoral timic.
FI=factor intrinsec (Castle).
FIL=factor inhibitor leucocitar.
FILOGENIE=istoria dezvoltării speciilor.
FIT=factor înlocuitor de 1c T.
FLD=factor limfocitar depresiv.
FLI=factor de legare imunoglobulină.
FMRV=virusuri leucemoide Friend-Moloney-Rausher.
FR=factor reumatoid.
FRPT=factor recirculant plasmatic timic.
FSB=factor supresiv pentru 1c B.
FSC=factor stimulator colonii.
FST=F
FT=factor transfer.
FTL=factor de transformare al leucocitelor.
GAP=lacună de colorație a brațului unui cromosom, fără perturbarea aranjamentului linear ale porțiunilor adiacente lacunei.
GB=Guillain Barré.
GEMENI DIZIGOȚI=provin din doi zigoți diferiți, în urma fecundării separate a cîte unui spermatozoid cu cîte un ovul.
GEMENI MONOZIGOȚI=provin dintr-un singur zigot (sinonim gemeni identici).
GENĂ=unitate biologică fundamentală a eredității, transmisă nemodificată din generație în generație, care condiționează manifestarea unuia ori a mai multor caractere. În concepția geneticii moleculare, gena este o porțiune o moleculei de ADN (ori ARN viral) ce cuprinde informația unui anumit caracter ereditar: lanț polipeptidic, sinteza unui anumit tip ARN solubil, ARN ribosomal; ori control al activității altor gene.
GENE MUTABILE=gene cu proprietatea de a face un număr mare de mutații.
GENĂ PLEIOTROPICĂ=are rol de formare a mai multor caractere.

Scanned with OKEN Scanner

GENĂ REGLATOARE=cuprinde informaţia necesară sintezei represorilor specifici ce au rol de a controla activitatea genelor structurale.

GENA STRUCTURALĂ=cuprinde informaţia determinării secvenţei aminoacizilor în proteinele sintetizate de celulă.

GENETICA=ştiinţa eredităţii şi variabilităţii organismelor vii.

GENOM=totalitatea genelor din setul haploid cromosomial al unui organism.

GENOTIP=constituţia genetică a unui individ, însumînd caracteristicile genetice moştenite de la părinţi, neobservabile necesar în fenotip, incluzînd atît cromotipul cît şi plasmotipul.

Gm-SISTEM=ce are ca heterogenitate antigenică variaţii ale părţii constante a lanţului gama din IgG (lanţ H). Variaţia grupală a lanţului gama s-a evidenţiat prin cercetarea serurilor bolnavilor cu poliartrită reumatoidă, faţă de antigenicitatea mai multor seruri grupale alotipice. S-au evidenţiat 25 antigene Gm cu alelele $Gm^1 \ldots Gm^{25}$.

GvH=reacţia grefă versus gazdă: situaţie realizată în urma introducerii prin grefă a unor limfocite imunocompetente, într-un recipient imunologic imunocompetent şi care se poate exprima fie prin boala runt, fie prin boala omologă. Această reacţie are loc cînd donorul este diferit genetic de recipient (gazda), iar grefa conţine celule imunocompetente care acţionează cu antigenele gazdei elaborînd anticorpi îndreptaţi împotriva lor. Reacţia este cu atît mai evidentă cu cît imunitatea gazdei este mai redusă (antimitotice, iradiere, perinatal).

GRUP DETERMINANT ANTIGENIC=partea moleculei ce reacţionează specific cu anticorpul.

HAPLOID=celulă ce posedă numărul de cromosomi caracteristic celulelor sexuale, adică un singur set de cromosomi, notîndu-se cu „n".

HBc=antigen HB core.

HBe=antigen viral HB „e".

H 2=regiunea genetică de histocompatibilitate majoră a şoarecelui.

HAPLOTIP=set de determinanţi genetici (asociere de alele) localizaţi pe un singur cromosom ce se transmit neschimbător în succesiunea de generaţii.

HAPTENA=moleculă care reacţionează (combină) specific cu anticorpul dar nu este capabilă per se a duce la elaborare de anticorpi.

HETEROCROMATINĂ=arii nucleare colorate mai întunecat cu coloraţiile pentru ADN

HETEROGENITATE=trăsătură a cărei expresie fenotipică poate fi produsă de mecanisme genetice deosebite.

HETEROGREFĂ=grefă de la altă specie (sin. Xenogenic).

HETEROCARION=celulă cu două ori mai multe genome de tipuri diferite.

HETEROZIGOT=un individ care are două alele diferite pentru o anumită genă; astfel din unirea a doi gameţi genetic deosebiţi rezultă la descendenţi instabilitatea caracterelor.

HI=hipersensibilitate întîrziată. HI este determinată de sensibilizarea unor subpopulaţii de lc T de către antigen, constînd din acumularea de limfocite în organele imune, reacţii generale, focare de necroză şi distrugere tisulară. Ia parte în reacţiile de tip tuberculinic, dermite de contact, respingerea grefei, diverse condiţii autoimune şi boala runt. Nu este transmisă prin ser, ci prin limfocite T prelevate de la animalul imun cît şi prin factorul de transfer.

HIBRID=urmaş al unor părinţi diferiţi prin una ori mai multe gene.

HIPERIMUNIZARE=injectarea aceluiaşi antigen, unui animal, la perioade de timp determinate.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERSENSIBILITATE=sensibilizare extremă a unui organism față de un anumit antigen.

HIPERSENSIBILITATEA ÎNTÎRZIATĂ=HI.

HIPERSENSIBILITATEA SANARELLI-SCHWARTZMANN=hipersensibilitate nespecifică, în care substanța declanșată este dotată cu o toxicitate primară și este introdusă în organism la aproximativ 12—24 ore după o prealabilă inoculare sensibilizantă. Se caracterizează prin acumulare intravasculară de substanțe plasmatice (fibrinogen) și polinucleare, determinînd tromboze în vasele mici, urmate de necroză. Este inhibată de anticoagulant și nu poate fi transmisă prin ser ori celule.

HISTOCOMPATIBILITATE=compatibilitatea determinată de transplant.

HISTONE=proteine bazice, ce conțin în procent ridicat lizină și arginină. Au fost găsite în cromatina organismelor ce prezintă diferențiere celulară, avînd se pare rol de represor ce împiedică transcripția unor porțiuni ale ADN-ului cromosomial.

HLA=sistem genetic de majoră histocompatibilitate la om. Alcătuiește un complex genetic cu mai mult de 30 specificități. Informația genetică ce caracterizează antigenele HL-A este localizată pe a 6-a pereche de cromosomi autosomali, fiecare avînd 2 localizări pentru HL-A, încît un individ diploid are 4 din cele 30 caracteristici posibile (alele).

HOMEOSTAZIA=menținerea echilibrului fiziologic în condiții diferite de mediu.

HOMOGREFĂ=alogrefă, înseamnă că transplantul are loc între organisme ce aparțin aceleiași specii, iar receptorul și donorul au genotipuri diferite.

HOMOZIGOT=rezultă din unirea a doi gameți genetic identici. Individul posedă o pereche de alele identice pentru o genă dată.

^{3}HTy=timidină tritiată.

Hu-ALT=anticorp limfocitotoxic uman.

IAL=inhibiția aderenței leucocitare.

IDIOTIP=marker antigenic pentru situsul de combinare cu anticorpul. Antigenul reacționează cu regiunea variabilă a anticorpului secretat de o singură clonă de limfocite. Anticorpi ai diferitelor specificități au diferite idiotipuri.

IDIOTOP=EPITOP=determinant antigenic caracteristic al unui idiotip.

Ig=imunoglobulină=proteină complexă, oligomeră, cu mai multe lanțuri de polipeptide. Structura de bază a oligomerului imunoglobulinic este un tetramer (4 lanțuri polipeptidice), cu două feluri de lanț: greu și ușor (H, L); într-un lanț H intră 424 resturi aminoacizi și într-unul L, 212. Fiecare lanț are o extremitate terminală N și C. Din punct de vedere genetic partea constantă (C) furnizează alelism, mutațiile spontane ducînd la diverse tipuri de C. Heterogenitatea C are loc la populații umane, la individ păstrîndu-se omogenitate. Sînt 5 clase de imunoglobuline (G, A, M, D, E) caracterizate prin concentrație serică, migrare electroforetică, viteză ultracentrifugală, greutate moleculară, procent de carbohidrați, valență, număr de situsuri de legare cu Ag, tip de lanț L și H. Este o proteină ce posedă funcții biologice: anticorp (fixează antigenul omolog), se comportă antigenic, fixează C, sensibilizează pielea de cobai, traversează bariera placentară. Specificitatea antigenică este controlată genetic putînd fi izotipică ori alotipică.

IK=imunoconglutinină=anticorp (adesea autoanticorp) format față de componente ale C′ ori produselor sale de degradare.

IMUNITATE=rezistență naturală ori dobîndită a organismului față de un antigen.

Scanned with OKEN Scanner

IMUNITATE ADAPTATIVĂ=răspuns față de antigen corelat cu apariția țesutului limfoid (Good-Papermaster) care există exclusiv la vertebrate.

IMUNITATE ADOPTIVĂ=imunitate pasivă dobîndită prin transfer de celule producătoare de anticorpi de la un individ la altul.

IMUNITATEA DOBÎNDITĂ=imunitatea obținută prin introducerea de substanțe imunogene și recunoașterea acestor substanțe de către lc imunocompetente, cu producere finală de anticorpi. Stimularea mecanismelor producătoare de anticorpi poate avea loc nu numai prin infecție ci și prin substanțe purificate ce constituie doar o parte a imunogenului originar.

IMUNITATE ÎNNĂSCUTĂ (NATURALĂ)=imunitate nespecifică sau înnăscută variază de la nesusceptibilitatea completă la anumite boli, la o rezistență atît de scăzută încît fiecare individ expus la boală o va contracta. Această imunitate constituțională sau „genetică" este realizată de trăsături anatomice și fiziologice asociate speciei.

IMC=imunitate mediată celular.

IMCB=imunitate mediată celular de limfocitul B.

IMCCI=imunitate mediată celular dependentă de complexe imune.

IMCC'=imunitate mediată celular dependentă de complement.

IMCDA=imunitate mediată celular dependentă de anticorpi.

IMCNK=imunitate mediată celular dependentă de limfocite NK.

IMCT=imunitate mediată celular de limfocit T.

IMH=imunitate mediată humoral, ce rezultă din producerea activă de anticorpi îndreptați față de antigene specifice.

IMUNITATE PASIVĂ=imunitate realizată prin transferul de anticorpi care au fost produși la un alt subiect. Durata sa este scurtă, deoarece acești anticorpi sînt catabolizați ca globulinele normale și vor fi rapid eliminați. Acești anticorpi pot fi dobîndiți natural, pe cale transplacentară de la mamă la făt sau prin colostru (primul lapte al mamei) puțin timp după naștere. Imunitatea pasivă poate fi dobîndită și prin injectare de seruri obținute de la animalele imunizate artificial sau de la oameni care au fost expuși la determinanți antigenici ai microorganismului.

IMUNOFLUORESCENȚĂ=metodă ce folosește anticorp marcat cu fluorocrom față de determinanți celulari.

INDUCTOR=substanță capabilă a induce sinteza unei proteine prin anihilarea represiei exercitate de un represor. Sinonime: depresor, efector negativ de represie.

INEL (CROMOSOMIAL)=atașarea capetelor opuse ale cromosomului pentru a forma un inel rezultînd din două fragmentări cu alipiri ale ambelor capete (în această situație este implicată o deleție).

INFORMAȚIE GENETICĂ=determinismul genetic al caracterelor și însușirilor unui organism, determinism realizat prin precizarea secvenței aminoacizilor din proteinele sintetizate.

Inv=heterogenitate antigenică, varietate structurală a lanțului L de tip k, ce se extinde la toate imunoglobulinele. Există trei alele Inv (Inv^{1-3}).

Isf=sistem exprimat prin markerii alotipici Isf situați pe fragmentul Fc al lanțurilor H de IgG_1 umană. Variație alelică (Isf 1 și Isf-1) a genei Isf, ce segregă și asortează independent de gm și codifică enzima responsabilă de grupări glucidice pe lanțul λ (I. Moraru).

Scanned with OKEN Scanner

HIPERSENSIBILITATE=sensibilizare extremă a unui organism față de un anumit antigen.

HIPERSENSIBILITATEA ÎNTÎRZIATĂ=HI.

HIPERSENSIBILITATEA SANARELLI-SCHWARTZMANN=hipersensibilitate nespecifică, în care substanța declanșată este dotată cu o toxicitate primară și este introdusă în organism la aproximativ 12—24 ore după o prealabilă inoculare sensibilizantă. Se caracterizează prin acumulare intravasculară de substanțe plasmatice (fibrinogen) și polinucleare, determinînd tromboze în vasele mici, urmate de necroză. Este inhibată de anticoagulant și nu poate fi transmisă prin ser ori celule.

HISTOCOMPATIBILITATE=compatibilitatea determinată de transplant.

HISTONE=proteine bazice, ce conțin în procent ridicat lizină și arginină. Au fost găsite în cromatina organismelor ce prezintă diferențiere celulară, avînd se pare rol de represor ce împiedică transcripția unor porțiuni ale ADN-ului cromosomial.

HLA=sistem genetic de majoră histocompatibilitate la om. Alcătuiește un complex genetic cu mai mult de 30 specificități. Informația genetică ce caracterizează antigenele HL-A este localizată pe a 6-a pereche de cromosomi autosomali, fiecare avînd 2 localizări pentru HL-A, încît un individ diploid are 4 din cele 30 caracteristici posibile (alele).

HOMEOSTAZIA=menținerea echilibrului fiziologic în condiții diferite de mediu.

HOMOGREFĂ=alogrefă, înseamnă că transplantul are loc între organisme ce aparțin aceleiași specii, iar receptorul și donorul au genotipuri diferite.

HOMOZIGOT=rezultă din unirea a doi gameți genetic identici. Individul posedă o pereche de alele identice pentru o genă dată.

^{3}HTy=timidină tritiată.

Hu-ALT=anticorp limfocitotoxic uman.

IAL=inhibiția aderenței leucocitare.

IDIOTIP=marker antigenic pentru situsul de combinare cu anticorpul. Antigenul reacționează cu regiunea variabilă a anticorpului secretat de o singură clonă de limfocite. Anticorpi ai diferitelor specificități au diferite idiotipuri.

IDIOTOP=EPITOP=determinant antigenic caracteristic al unui idiotip.

Ig=imunoglobulină=proteină complexă, oligomeră, cu mai multe lanțuri de polipeptide. Structura de bază a oligomerului imunoglobulinic este un tetramer (4 lanțuri polipeptidice), cu două feluri de lanț: greu și ușor (H, L); într-un lanț H intră 424 resturi aminoacizi și într-unul L, 212. Fiecare lanț are o extremitate terminală N și C. Din punct de vedere genetic partea constantă (C) furnizează alelism, mutațiile spontane ducînd la diverse tipuri de C. Heterogenitatea C are loc la populații umane, la individ păstrîndu-se omogenitate. Sînt 5 clase de imunoglobuline (G, A, M, D, E) caracterizate prin concentrație serică, migrare electroforetică, viteză ultracentrifugală, greutate moleculară, procent de carbohidrați, valență, număr de situsuri de legare cu Ag, tip de lanț L și H. Este o proteină ce posedă funcții biologice: anticorp (fixează antigenul omolog), se comportă antigenic, fixează C, sensibilizează pielea de cobai, traversează bariera placentară. Specificitatea antigenică este controlată genetic putînd fi izotipică ori alotipică.

IK=imunoconglutinină=anticorp (adesea autoanticorp) format față de componente ale C′ ori produselor sale de degradare.

IMUNITATE=rezistență naturală ori dobîndită a organismului față de un antigen.

Scanned with OKEN Scanner

IMUNITATE ADAPTATIVĂ=răspuns față de antigen corelat cu apariția țesutului limfoid (Good-Papermaster) care există exclusiv la vertebrate.

IMUNITATE ADOPTIVĂ=imunitate pasivă dobîndită prin transfer de celule producătoare de anticorpi de la un individ la altul.

IMUNITATEA DOBÎNDITĂ=imunitatea obținută prin introducerea de substanțe imunogene și recunoașterea acestor substanțe de către lc imunocompetente, cu producere finală de anticorpi. Stimularea mecanismelor producătoare de anticorpi poate avea loc nu numai prin infecție ci și prin substanțe purificate ce constituie doar o parte a imunogenului originar.

IMUNITATE ÎNNĂSCUTĂ (NATURALĂ)=imunitate nespecifică sau înnăscută variază de la nesusceptibilitatea completă la anumite boli, la o rezistență atît de scăzută încît fiecare individ expus la boală o va contracta. Această imunitate constituțională sau „genetică" este realizată de trăsături anatomice și fiziologice asociate speciei.

IMC=imunitate mediată celular.

IMCB=imunitate mediată celular de limfocitul B.

IMCCI=imunitate mediată celular dependentă de complexe imune.

IMCC'=imunitate mediată celular dependentă de complement.

IMCDA=imunitate mediată celular dependentă de anticorpi.

IMCNK=imunitate mediată celular dependentă de limfocite NK.

IMCT=imunitate mediată celular de limfocit T.

IMH=imunitate mediată humoral, ce rezultă din producerea activă de anticorpi îndreptați față de antigene specifice.

IMUNITATE PASIVĂ=imunitate realizată prin transferul de anticorpi care au fost produși la un alt subiect. Durata sa este scurtă, deoarece acești anticorpi sînt catabolizați ca globulinele normale și vor fi rapid eliminați. Acești anticorpi pot fi dobîndiți natural, pe cale transplacentară de la mamă la făt sau prin colostru (primul lapte al mamei) puțin timp după naștere. Imunitatea pasivă poate fi dobîndită și prin injectare de seruri obținute de la animalele imunizate artificial sau de la oameni care au fost expuși la determinanți antigenici ai microorganismului.

IMUNOFLUORESCENȚĂ=metodă ce folosește anticorp marcat cu fluorocrom față de determinanți celulari.

INDUCTOR=substanță capabilă a induce sinteza unei proteine prin anihilarea represiei exercitate de un represor. Sinonime: depresor, efector negativ de represie.

INEL (CROMOSOMIAL)=atașarea capetelor opuse ale cromosomului pentru a forma un inel rezultînd din două fragmentări cu alipiri ale ambelor capete (în această situație este implicată o deleție).

INFORMAȚIE GENETICĂ=determinismul genetic al caracterelor și însușirilor unui organism, determinism realizat prin precizarea secvenței aminoacizilor din proteinele sintetizate.

Inv=heterogenitate antigenică, varietate structurală a lanțului L de tip k, ce se extinde la toate imunoglobulinele. Există trei alele Inv (Inv^{1-3}).

Isf=sistem exprimat prin markerii alotipici Isf situați pe fragmentul Fc al lanțurilor H de IgG_1 umană. Variație alelică (Isf 1 și Isf-1) a genei Isf, ce segregă și asortează independent de gm și codifică enzima responsabilă de grupări glucidice pe lanțul λ (I. Moraru).

Scanned with OKEN Scanner

IZOANTICORP=anticorp ce reacționează cu un antigen prezent în alt membru al aceleiași specii dar nu în animalul însuși (de ex. anticorpi de grup sanguin).

IZOANTIGEN=antigen care poate determina formarea de anticorpi în alt membru al aceleiași specii, dar nu la un membru identic genetic (sin. izotip). Reprezintă o variație a puterii antigenice în sînul aceleiași specii, dotată cu specificitate restrînsă în interiorul speciei (histocompatibilitate, grupe sanguine).

IZOCROMOSOM=un cromosom constînd din brațe identice de ambele părți ale centromerului.

IZOGENIC=grup de indivizi care posedă același genotip, indiferent dacă acesta este homozigot ori heterozigot.

IZOGREFĂ=grefă realizată între subiecți homozigoți ai unei linii pure, echivalentă cu autografa (singenic).

IZOTIPIE=specificitate comună tuturor indivizilor aceleiași specii. Această specificitate poate fi antigenică, a imunoglobulinei unei specii, care este caracteristică speciei, găsindu-se la toate organismele ce alcătuiesc specia respectivă.

IZOTOPI=elemente chimice cu același număr în tabela Mendeleev, dar cu număr diferit de neutroni. În imunologie sînt folosiți un număr de izotopi, ca ^{125}I (pentru marcare de proteine externe) ce emit raze gama moi, cu timp de înjumătățire de 6 ore; ^{131}I, ce emit raze gama dure, cu timp de înjumătățire de 8 ore; ^{51}Cr (marcarea de eritrocite) emit raze gama dure, cu timp de înjumătățire de 26 zile; ^{34}C și ^{14}C (pentru acizi nucleici și proteine precursoare) emițînd respectiv raze beta moi și beta dure, cu timp de înjumătățire 12—15 ani și 5700 ani.

K=celulă ucigașe (killer).

KARIOTIP=setul de cromosomi al unui individ.

KILLER=ucigaș. În imunologie: celule ori factori ce ucid alte celule.

La=locus La, sinonim cu A, corespondent cu locusul K la șoarece.

LAL=factor solubil produs de macrofage, ce activează limfocitul T.

LALI=interacțiunea limfocit-anticorp-limfocitoliză.

LATS=sistem long-acting tiroid stimulator.

LC=limfocit citotoxic.

Lc=limfocit.

Lc AK=limfocit ucigaș anormal.

Lc B=limfocit B.

Lc NK=limfocit NK.

Lc PT_k=limfocit precursor T citotoxic, cu marker Ly 1 2 3.

Lc T_1=limfocit T.

Lc T_2=limfocit T.

Lc T_3=limfocit T.

Lc TE=limfocit T efector.

Lc T_h=limfocit T helper sau ajutător, cu marker Ly 1.

Lc T_k=limfocit T citotoxic.

Lc T_{ns}=limfocit T supresor nespecific.

Lc T_s=limfocit T supresor specific.

Lc TR=limfocit T de recunoaștere.

LCM=coriomeningita limfocitică, model clasic al bolilor prin complexe imune, boală virală a șoarecelui, caracterizată prin producere frecventă de complexe imune.

LED=lupus eritematos discoidal.

Scanned with OKEN Scanner

LEGEA SEGREGĂRII GENELOR=este prima lege a lui Mendel care stabilește că alelele provenite de la cei doi părinți se disociază. În organismele hibride se produc cu probabilitate egală două tipuri de gameți.

LES=lupus eritematos sistematizat.

LIMFOCIT=celulă limfoidă rotundă, cu citoplasmă redusă, posedînd un grad variat de energie disponibilă, în cantitate invers proporțională cu cea fixată pe receptori eficienți, celulă răspunzătoare de fenomenele imunologice. S-a postulat că limfocitul este sistemul imun. Celula centrală a sistemului imun este limfocitul mic.

LIMFOKINĂ=molecule ne-anticorpi produse de/ori cu ajutorul limfocitelor. Are diferite activități biologice.

LIMPHON=totalitatea celulelor și a mediului în care trăiesc, ce constituie sistemul imun.

LINIE PURĂ=grup de indivizi identici genotipic, rezultați din autofecundarea unui organism homozigot.

LINII DISCONTINUI=două fenotipuri clar diferite care nu se combină.

LINCAJ=coexistența a două gene apropiate strîns pe cromosom, ce au tendința de a rămîne asociate la descendenți.

LLcr=leucemia limfoidă cronică.

LOCUS, PL. LOCI=locul de pe un cromosom pe care se găsește o genă sau alela ei.

LPC=limfocit precursor citotoxic.

LPS=lipopolizaharid, mitogen al populației limfocitare B.

LRC=limfocit cu receptor complement.

Lt=limfotoxină.

MARKER=factor identificator; genă mutantă, cu localizare cunoscută și efect fenotipic evident, servind ca factor identificator.

MASA EREDITARĂ sau constituția genetică=informația genetică transmisă în succesiunea de generații referitor la capacitatea de a dezvolta anumite caractere.

MBG=membrana bazală glomerulară.

MBLA=ser antilimfocitar B șoarece.

MBT=membrana bazală tubulară.

MEIOZĂ=formă a diviziunii celulare ce are loc în formarea gameților, producînd numărul haploid de cromosomi (n) dintr-o celulă diploidă (2n).

MEM=migrare electroforetică a macrofagelor.

MESAJ GENETIC=totalitatea informației cuprinsă în ADN sub forma unei secvențe anumite a nucleotizilor.

METACENTRIC=cromosom cu centromerul localizat în centru, ceea ce face ca cele două brațe de fiecare parte a sa să fie egale în lungime.

METASTABILITATE=caracteristică principală a limfocitului stem medular corelată radioactivității, expresie a energiei disponibile cu care este dotată această celulă, și grație căreia este posibil permanentul flux bidirecțional al diferențierii și dediferențierii (Turculeț).

MG=miastenia gravis.

MICG=macroglobulină instabilă crioglobulină.

MIF=factor inhibitor al migrării macrofagice, derivat din limfocite T și care inhibă migrarea macrofagelor.

MITOGEN=substanță care determină diviziunea celulară a limfocitelor.

MITOGENIC=capabil a induce mitoza.

MITOMYCINA=toxic celular care deteriorează formarea microtubulilor din fusul mitotic, prevenind astfel mitoza.

Scanned with OKEN Scanner

MITOZA=diviziunea celulelor somatice rezultînd formarea a două celule, fiecare cu același număr de cromosomi (2n) ca și celula mamă.
MLC=cultură de amestec de limfocite.
MLR=reacție a limfocitelor în amestec. Test in vitro al reactivității celulare mediate de antigene celulare.
MMC=cultură de amestec de macrofage.
MMI=inhibare migratorie a macrofagelor.
MO=măduvă osoasă.
MØ=macrofag.
MODULAȚIE=frecvența deosebită în procesul de translație a diferitelor porțiuni ale unei molecule ARN mesager.
MONOPLOID=care are un singur set de cromosomi; haploid adevărat.
MONOSOMIC=numărul bazic dublu într-o serie de cromosomi minus unu; o pereche conține 1 în loc de 2 cromosomi (monosomie).
MONOZIGOTIC=gemeni derivați dintr-un singur ovul fertilizat (gemeni identici).
MOZAIC=prezența la un individ sau organ a două tipuri de țesuturi diferite genetic.
MRBC=limfocite care rozetează eritrocitele de șoarece.
Mu LV=virusul leucemiei murine.
MUTAGEN=substanță sau agent care sporește rata de mutații.
MUTANT=individ care se deosebește de părinți printr-o schimbare datorată unei mutații.
MUTANTĂ=o genă modificată, sau un comportament individual asemănător cu al unei gene modificate.
MUTAȚIE=o modificare în materialul genetic care se transmite de la o generație la alta și care nu este provocată de segregare ori de recombinare genetică.
MUTAȚIE NON-SENS=modificare într-o genă rezultînd în formarea unuia dintre codonii „stop" în locul unui codon pentru un aminoacid particular și conducînd la formarea unei proteine parțiale care se termină la locul mutației.
MUTAȚIE PROGRESIVĂ=sau mutație înainte; reprezintă o noutate față de tipul obișnuit.
MUTAȚIE PUNCTIFORMĂ=modificare a unei singure perechi de baze în lanțul de ADN.
MUTAȚIE SOMATICĂ=mutație ce apare în celulele corpului, ca urmare a alterării potențialului genetic în alte celule decît cele germinale.
MUTAȚIE SPONTANĂ=mutație care apare fără cauze cunoscute.
nADN=ADN nativ.
NAE=nevrita autoimună experimentală.
NG=nefropatie glomerulară.
NZB=șoarece negru Noua Zeelandă.
NZW=șoarece alb Noua Zeelandă.
NZB/NZW.FI=generația I de hibrid NZB/NZW.
NZB.Dh/+=șoarece NZB asplenic ereditar.
OAE=orhita autoimună experimentală.
OG=oftalmopatia Graves.
OPERATOR=segment de ADN situat la începutul unui operon, ce interacționează cu un represor specific controlînd astfel activitatea operonului.
OPERON=unitate genetică ce constă dintr-un operator și cistroni ale căror acțiuni le controlează. Este unitate de transcripție și cuprinde informații pentru sinteza de lanțuri polipeptidice.

Scanned with OKEN Scanner

Oz=variație a lanțului λ. Există 2 alele: Oz+ și Oz—.
PALS=regiunea tecilor periarteriolare splenice.
PAN=periarterita (panarterita) nodoasă.
PARALIZIE IMUNITARĂ FELTON=lipsa de răspuns în anticorpi față de un antigen obținută prin administrarea în doză masivă a acestuia la șoarecele adult ori nou-născut.
PB=proteina bazică.
PBI=iodul hormonal.
PENETRANȚĂ=frecvența cu care o genă își manifestă efectul fenotipic, se exprimă în procente.
PGE=prostaglandina G.
PHA=phitohemaglutinina.
PINOCITOZĂ=încorporarea intracelulară a structurilor macromoleculare în stare lichidă.
PLEIOTROPIE=o genă cu exprimări multiple fenotipice.
PMAI=PAI=polimiozita autoimună.
PMN=piece-meal necrosis.
POLIPLOID=organism cu mai mult decît două seturi de cromosomi.
POLIPLOIDIE=producerea unor seturi de cromosomi multiple față de setul bazic haploid (n) altele decît numărul diploid (2n): de ex. triploidie, (3n), tetraploidie (4n) etc.
POSTZONĂ=exces de antigen, cu complexe imune solubile și cantitate foarte redusă de precipitat.
PPS=mitogen al 1c B matur.
PR=poliartrita reumatoidă.
PREDETERMINARE=persistența în plasma unei celule reproducătoare a unei specificități, care acționează mai tîrziu asupra formării unui caracter chiar după dispariția factorului ce a cauzat respectiva specificitate.
PROBAND=propositus, membru al familiei care este primul ce îndreaptă atenția spre un pedigree cu o trăsătură particulară.
PROZONĂ=exces de anticorpi, cu limitare a cantității de precipitat.
PTI=purpura trombocitopenică imunologică (idiopatică).
PWM=mitogen pentru populația de limfocite B.
Qa1—5=loci situați pe cromosomul 17 al șoarecelui. Telomeric regiunii H2 și centromeric față de locusul TL. Codifică antigene minore de histocompatibilitate.
RAA=reumatism articular acut.
RĂSPUNS IMUN PRIMAR=apariția de anticorpi la un animal după injectare de antigen.
RĂSPUNS IMUN SECUNDAR=apariția de anticorpi după a doua injectare a aceluiași antigen.
RATA MUTAȚIEI=frecvența mutațiilor spontane exprimată procentual înăuntrul unei generații.
RC=receptor complement.
RCH=rectocolita hemoragică.
REACȚIA DE AGLUTINARE (DE ALIPIRE)=conglomerarea anumitor antigene (bacterii, eritrocite), în prezența anticorpilor (aglutinine) specifici. Mai puțin specifică decît cea de precipitare, depinde mult de factori fizico-chimici (temperatură, pH, concentrația salină, proteine nespecifice etc.).
REACȚIA ANAFILACTICĂ=hipersensibilitate specifică imediată și fugace, provocată de unirea antigenului cu anticorpi legați de celule. În urma acestei uniri

Scanned with OKEN Scanner

celulele eliberează mediatori chimici activi (histamină, serotonină, SRSA, heparină, chinine) determinînd contracția celulelor musculare netede, mărirea permeabilității vaselor mici. Poate fi transmisă pasiv prin anticorpi.

REACȚIA TIP ARTHUS=reacție de hipersensibilitate imediată provocată de unirea antigenului cu anticorpi precipitanți liberi în torentul circulator sanguin. Are loc la nivelul peretelui vascular al micilor vase fiind produsă de precipitate ag-ac ori complexe solubile, în prezența indispensabilă a complementului. Leziunilor inițiale li se adaugă floculare de fibrină și acumulare de neutrofile ce duc la tromboză și necroză locală. Poate fi transmisă pasiv prin anticorpi serici precipitanți.

REACȚIA ÎNCRUCIȘATĂ (CROSSREACȚIE)=unirea unui anticorp cu un antigen cu structură parțial diferită de a antigenului ce a determinat formarea anticorpului respectiv.

REACȚIE DE PRECIPITARE=reacție ce are loc ca urmare a activității precipitinelor, în reacția ag-ac, ce duce la formarea de particule solide vizibile macroscopic.

REAGINĂ=anticorp termolabil particular ce se fixează pe organe țintă, în special celule epiteliale.

RECESIV=caracter mascat de către caracterul alternativ dominant. Gena recesivă este alela care nu se manifestă fenotipic în Fl.

RECESIVITATEA=alela care nu se poate manifesta în prezența perechii sale dominante.

REDUPLICARE ADN=formarea a două molecule identice de ADN, dintr-o singură moleculă ADN.

REPRESOR=substanță sintetizată de celule, care în stare activă, blochează activitatea uneia ori mai multor gene, oprind proteinosinteza.

RECOMBINARE=formare a noi combinații de gene lincate, prin crossing-over, între ele.

RETROINHIBIȚIE=blocarea activității catalitice a unei enzime, prin produsul final al reacției catalizate de aceasta (sau inhibiție prin feedback).

RF=factor de recunoaștere.

RFC=reacția de fixare de complement.

RI=receptor pentru insulină.

RIA=test radioimun cu largă utilizare în evaluarea antigenelor și anticorpilor circulanți.

RISS=răspuns imun solubil supresor.

S III=polizaharid tip III pneumococic.

SA=spermaglutinină.

sADN=ADN cu o singură bandă.

SAL=ser antilimfocitar.

SEGREGARE=distribuția genelor la gameți. Două alele segregă necondiționat. Segregarea cu o anumită alelă, mai des decît este de așteptat, e cunoscută ca lincaj. În segregare se disociază caracterele paterne și materne la nivelul hibrizilor.

SELECȚIE=proces natural sau artificial care favorizează supraviețuirea sau înmulțirea preferențială a anumitor indivizi.

SINERGISM=acțiune cooperativă.

SINGENIC=identitate în condiția genetică.

SM=scleroza multiplă.

SOMATIC=termen atribuit celulelor, altele decît cele germinative.

Scanned with OKEN Scanner

SNC=sistem nervos central.
Sp A=mitogen ce acţionează asupra 1c B.
SPERMATOGENEZĂ=formarea şi maturarea gameţilor masculi la animale.
SRBC=proprietatea limfocitului de a rozeta eritrocitele de oaie.
ssADN=ADN cu bandă dublă.
SS=sindrom Sjögren.
SSCA=sistem supresor cu celule aderente.
SSI=sistem supresor indus.
SSP=scleroza sitematică progresivă.
SSPG=sistem supresor relatat prostaglandinelor.
SRSA=slow reacting substance.
StH=hormon steroid.
SUPRESOR=genă care anihilează efectul fenotipic al unei alte gene mutante; ca urmare, se restaurează fenotipul sălbatic.
T_3=triiodotironina.
T_4=Tiroxina.
T—B=cooperare între limfocitele T şi B.
T.CFR=limfocit T ce rozetează.
TD=timodependent (se referă la o subpopulaţie de limfocite B).
TdT=transferază dezoxinucleotidil terminală.
TELOMERIC=situat distal spre dreapta, în cromosom, faţă de un punct de referinţă.
TETRAPLOID=numărul de bază cvadruplu într-o serie de cromosomi.
TFL=titru fotometric latex.
Tg=tiroglobulină.
THF=factor humoral timic.
TI=timoindependent (se referă la o subpopulaţie de limfocite B).
TLA=locus pe cromosomul 17, la şoarece, mai precis în regiunea T, situată imediat telomeric faţă de complexul de majoră histocompatibilitate şi de locii Qa, care codifică pentru antigene situate pe timocit şi limfocite T leucemice.
TOLERANŢĂ IMUNOLOGICĂ=stare de neräspuns imunologic la expunere la antigen.
TOLERANŢĂ IMUNOLOGICĂ SPECIFICĂ=stare de neräspuns imunologic specific.
TOLERANŢĂ IMUNOLOGICĂ NATURALĂ=stare de neräspuns imunologic în urma contactului cu o substanţă potenţial antigenică în cursul vieţii fetale ori neonatale.
TRANS=două gene pe cromosomi diferiţi sînt trans una faţă de alta sau în repulsie.
TRANSCRIPŢIE=transcrierea mesajului genetic din molecula de ADN, sub forma de molecule specifice de ARN (în special ARN-mesager).
TRANSDUCŢIE=modificare în constituţia genetică a celulei în care un virus (sau bacteriofag) transportă ADN de la o celulă la alta.
TRANSFER DE GENE=introducerea într-un genotip a unor gene de la o specie înrudită. Se determină cu ajutorul iradierii translocaţii între cromosomii celor două specii.
TRANSLAŢIE=procesul prin care informaţia genetică conţinută de ADN este transferată de ARN-mesager de la nucleu spre citoplasmă şi afectează secvenţa de aminoacizi în sinteza de proteine.

Scanned with OKEN Scanner

TRANSLOCAȚIE=transferul unei părți a unui cromosom spre altă parte a aceluiași cromosom, sau spre un cromosom neomolog (respectiv translocație intra- și intercromosomială).

TRANSLOCAȚIE BALANSATĂ=rearanjament al materialului cromosomial, fără efect genetic, deoarece pierderea unei părți a cromosomului este compensată prin atașarea sa de alt cromosom al individului.

TRANSPLANT, LEGI=

1. izografa este admisă quasipermanent, cu excepția unor sușe singenice între masculi și femele, femela eliminînd grefa masculului, probabil din cauza controlului antigenului H_2 de către gene ale cromosomului Y.
2. alografa între homozigoți nu este de obicei acceptată, exceptînd diferențele minore ale locilor de histocompatibilitate.
3. transplantul între homozigoți și heterozigoți cu unul ori mai mulți loci de histocompatibilitate (alografă), urmează o compatibilitate într-un singur sens, adică primirea grefei de către hibridul F_1 și respingerea grefei de către părinți.
4. hibrizii F_1 între două sușe inbred sînt recipienți universali ai celor două sușe inbred și a tuturor hibrizilor derivați din ei.
5. anumite grefe de la un părinte inbred pot fi acceptate, iar altele respinse de către generația F_2.

TRANZIȚIE=înlocuirea bazelor azotate din ADN prin altele din aceeași grupă.

TRF=Factor eliberator al hormonului stimulator tiroidian (TSH-RF).

TRIPLOID=număr de bază triplu (3n) într-o serie de cromosomi.

TRISOMIE=starea se caracterizează printr-un cromosom în plus în fiecare celulă. În locul perechii obișnuite de cromosomi, există 3 cromosomi.

TSH=hormon stimulator tiroidian.

UEA=uveita autoimună experimentală.

X=pool limfocitar T.

XENO=între specii.

X-LINCAT=gene pe cromosomul X sau trăsături determinate de asemenea gene sînt lincate X.

Y=pool al limfocitelor B memorie.

Z=pool al limfocitelor (celulelor) producătoare de anticorpi.

ZIGOT=primul produs al unirii spermatozoidului cu ovulul.

ZONĂ=echivalență.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. AAGENAES Ö., MOE H. **Diabetes,** 1961, 10, 253.
2. AARLI J. A., THUNOLD S., HEIMAN P. **Acta Neurol. Scand.,** 1978, 58, (2), 121.
3. ABRAMSKY O., LITVIN Y. **Perspect. Biol. Med.,** 1978, 22 (1), 104.
4. ABUD-MENTOZA C., RUIZ ARGUELLES A., DIAZ JOUANEN E., ALARGON SEGOVIA D. **Rev. Invest. Clin.,** 1979, 31, 11.
5. ACTON R. T., MORRIS R. J., WILIAMS A. F., **Eur. J. Immunol.** 1974, 4, 9, 593.
6. ADAMS D. D. **J. Clin. Lab. Immunol.** 1978, 1(1), 17.
7. ADAMS L. E., HERZIG E., HESS E. V., **J. Am. Med. Technol.** 1978, 40(6), 371.
8. ADORNATO B. T., HOUFF S. A., ENGEL W. K., DALAKS M., MADDEN D. L., SEVER J. L. **Lancet,** 1978, 2, 367.
9. AFANASIEV B. V., ZABELINA T. S., PETROV M. N., ZARITASKY A. YU. **Ter. Arkh.** 1978, 50(5), 60.
10. AIMARD G., CONFAVREAUX C., TROUILLAS P., DEVIC M. **Rev. Neurol.** 1978, 134, 215.
11. AJNIAL M. **Res. vet.** 1971, 12, 403 .
12. AJNIAL M. **Res. vet.** 1971, 12, 412.
13. AKIZUKI M., BOEHM-TRUITT M. J., KASSAN S.S., STEIBERG A. D., CHUSED T. M. **J. Immunol.** 1977, 119, 932.
14. ALARCON-SEGOVIA D., RIUZ-ARGUELLES A. **J. Clin. Invest.** 1978, 62, (6), 1390.
15. ALARCON-SEGOVIA D., RUIZ-ARGUELLES A., LLORENTE L. **J. of Immunol.** 1979, 122, 5, 1855.
16. ALAVIO A., ORTONNE J. P., SCHMITT D., THIVOLET J. **Brit. J. Dermatol.** 1978, 98, (6), 601.
17. ALBERT E. D. **Coll. Ges. Biol. Chem.** 1976, 27, 181.
18. ALEMA G., BIGNAMI A. **Involvement of the nervous system in Behçet's disease; in International sympos. on Behçet'disease. N.Y.** 1966, p. 56.
19. ALFIN-SLATER R. B., MORRIS R. S. **Adv. Lipid. Res.** 1963, 1, 183.

Scanned with OKEN Scanner

REZUMAT

Prezenta lucrare asupra *Autoimunității și locului ei în patologie,* cuprinde două părți, una generală și alta specială.

Partea generală conține două capitole, al imunității și al autoimunității.

În prima parte sînt expuse datele privitoare la imunitate, insistîndu-se asupra bazelor genetice ale răspunsului imun și al rolului jucat de diversele sectoare ale limphonului în elaborarea acestui răspuns. Se accentuează asupra rolului măduvei osoase și în special al limfocitului stem medular, placa turnantă în imunitate și autoimunitate. Se definește metastabilitatea limfocitului stem medular ce asigură permanentul flux bidirecțional al diferențierii limfocitare. Ontogenia limfocitului se exprimă prin situs-uri de recunoaștere pe membrană, apariția și dispariția lor constituind tot atîția markeri ai subpopulațiilor de limfocite. Astfel, pornind de la celula stem medulară, limfocitele pot fi deosebite și împărțite în subclase cu proprietăți imunologice și funcții variate, datorită exprimării receptorilor de suprafață. Heterogenitatea funcțională este o expresie a receptorilor de suprafață, care suferă fluctuațiile dublului curent diferențiere-dediferențiere, funcție de energia inițială disponibilă.

Se consideră că autoimunitatea și-ar avea ca fundament o defecțiune filogenetică ce constă în slăbirea sectorului de celule timice epiteliale cu determinanții H_2K. Acest defect se exprimă prin limitarea setului de limfocite T supresoare și progresează cu înaintarea în vîrstă. Pe acest fundal, mecanismul inițiator al autoimunității este realizat de evenimente întîmplătoare specifice, respectiv mutații somatice secvențiale la nivelul limfocitelor stem. Apariția acestor mutații este favorizată atît de dotarea genetică a limfocitului Stem cu ciclu activ celular ce-i asigură un deosebit grad de metastabilitate, cît și de dispozitivul de dezoxiribonucleotide, furnizat de sinteza nereplicativă ADN, grație enzimei TdT de la nivelul limfocitului Stem medular și al primelor trepte de diferențiere pe linia T. Organismul încearcă să mențină o vreme imunhomeostazia, grație livrării factorului solubil T al limfocitelor TLy1+Ia—. Dar și acest set de limfocite se epuizează destul de timpuriu în urma atacurilor de-

vastatoare ale factorilor hiperimunizanți: la individul normal, odată cu trecerea anilor, iar în cazuri patologice, prin infecțiile cronice, virusuri, ori alte cauze ce suprasolicită acest subset de limfocite T.

Astfel se definește autoimunitatea atît ca sistem conceptual medical, ca disciplină de sine stătătoare, dar și ca sistem principal biologic.

Plecînd de la studiul mecanismelor de inducere a toleranței imunologice, se ajunge la cele de inducere a autoimunității. Se recunosc două modalități de inducere a autoimunității: prin inițierea autoantigenicității tisulare și prin pierderea toleranței imunitare.

Se insistă asupra rolului diverselor sectoare ale sistemului limfoimun în inducerea autoimunității, măduva osoasă avînd rolul primordial.

Sînt prezentate expresiile morfo-humorale întîlnite în autoagresiune. Se susține că modificările medulare sînt primare și constituie elementul de primă importanță al autoagresiunii, cu toate manifestările sale clinice variate. Există o corespondență între evoluția fenomenelor autoagresive și modificările morfologice primare medulare.

Este descrisă desfășurarea longitudinală a procesului autoimun, accentuîndu-se asupra bazelor genetice ale autoimunității. Astfel, autoimunitatea prin pierderea toleranței imunitare și-ar avea ca punct de plecare mutațiile somatice secvențiale la nivelul limfocitelor Stem. Mutațiile somatice urmate de clone proliferante „interzise" se exprimă prin *boala de poliautoagresiune,* sub aspectul bolilor autoimune, al bolilor comune, ori al unor condiții de îmbătrînire.

Se explică fenomenele petrecute la scară macroscopică (distribuția bolilor autoimune ori comune la nivelul populațiilor) pe bază de structură microscopică a materiei, respectiv la nivelul limfocitelor Stem, folosind, fizica statistică, adică împrumutînd din teoria probabilităților metoda matematică. Se atestă legătura dintre datele statistice din sînul populației și realitatea potențială a particulelor de la nivelul nuclear metastabil al limfocitului Stem. Astfel, inițierea fenotipică a acestor boli depinde de apariția cîtorva evenimente întîmplătoare, specifice. Aceste evenimente întîmplătoare specifice sînt cu multă probabilitate forme speciale de mutații somatice secvențiale, nucleare, ce au loc în limfocitele Stem medulare. Aceste mutații somatice ale limfocitelor Stem inițiază clone de limfocite aberante, generatoare ale poliautoagresiunii. Între inițierea ultimului clon de limfocite aberante și apariția bolii se desfășoară perioada latentă, asupra căreia acționează factorii de mediu, infecția și apărarea endogenă. Îndeplinirea ansamblului de evenimente mutaționale secvențiale la nivelul limfocitelor Stem duce în mod necesar la o stabilire a frecvențelor de apariție a fenomenelor aleatorii, studiate la nivelul populației (subpopulație bolnavă, prevalență de vîrstă și sex) indicator obiectiv al fenomenului studiat, măsură a probabilității lui de apariție.

Se subliniază caracterul deosebit al himerismului imunologic tradus la nivel celular și molecular prin reacțiile GvH și HvG fețe ale aceleiași monede, care constituie și unul din importantele modele de impunere a autoimunității, ca stare de boală. Reacțiile GvH și HvG apar simultan în cadrul unui himerism cu toleranță mutuală și au comun deficiența timică, de la caz la caz, deosebindu-se doar prin predominența uneia din reacții.

Scanned with OKEN Scanner

Se elaborează conceptul de „boală de poliautoagresiune", prin integrarea datelor clinice, histologice tisulare și medulare, humorale, genetice, stochastice, culturi de celule și prin modele animale naturale și experimentale.

Partea a II-a cuprinde principalele aspecte autoimune întîlnite în clinică, arătîndu-se locul autoimunității în patologie; există și un capitol al relației autoimunității cu neoplazia.

Condițiile autoimune sînt grupate în constelații de procese poliautoagresive și anume:

1. Constelația suprareno-tiro-gastro-receptor Ach.
2. Constelația buco-intestinală și tegumentară
3. Ochiul
4. Constelația hepatică
5. Autoimunitatea eritro-leuco-trombocitară
6. Neuroautoimunitatea
7. Constelația țesut conjunctiv-mușchi
8. Autoimunitatea pluri-constelativă
9. Constelația cord-vase
10. Constelația rinichi-plămîni
11. Bolile comune

Bolile autoimune cuprinse în constelația suprareno-tiro-gastro-receptor Ach recunosc următoarele particularități:

— suprarenala ocupă poziția centrală, participînd quasiobligator în procesul patogen;

— prezența de autoanticorpi specifici de organ;

— detectarea în unele situații de autoanticorpi față de receptori hormonali ori neurotransmițători (Boala Graves, miastenia gravis, diabet zaharat, probabil schizofrenia, Boala Parkinson);

— asocierea frecventă cu vitiligo.

— accentuarea modificărilor autoimune ale măduvei osoase în sensul megaloidiei seriei eritro-granulocitare.

Constelația buco-intestinală și tegumentară se exprimă ca mecanism patogenic autoimun prin complexe imune și limfocite citotoxice. Este supusă mai mult decît oricare alta modificărilor de mediu.

La nivelul ochiului se pot desfășura mecanisme autoimune de toate tipurile (I-VI) însă secvența treptelor patologice se caracterizează prin aceea că inițial, leziunile autoimune oculare sînt limitate unui singur țesut, pentru ca în stadii mai avansate să se asiste la extinderea autoimunizării, generată de modificări neoantigenice secundare reacției autoimune inițiale.

Constelația autoimună hepatică reprezintă un spectru larg de boli, cu substrat imunhistopatologic, autoanticorpi multipli și „piece meal-necrosis", determinat de un deficit al sectorului limfocitar T și de mecanismul citotoxic al complexelor imune. Hepatita cronică activă, sechelă a hepatitei epidemice B prezintă anticorpi anti-mușchi neted de tip IgM, în timp ce hepatita cronică activă idiopatică („lupoidă"), prin PMN, hipergamaglobulinemie IgG, hipocomplementemie, autoanticorpi multipli, deterioare limfocitară T, citotoxicitate dependentă de anticorpi. Ciroza primară biliară este răspunsul imun față de antigene ale comple-

xului de histocompatibilitate, prezente într-o densitate crescută în celulele epiteliale ale ductelor arborelui biliar, cu tablou histologic mult asemănător rGvH după transplant medular.

Constelația autoimună eritro-leuco-trombocitară se caracterizează printr-un evantai larg de dezordini hematologice, în care celulele țintă pot fi atît de tip matur cît și precursoare medulare ori chiar celule stem. Analiza specificității autoanticorpilor antieritrocitari atestă ineluctabil anomalia sistemului limfoimun de a fabrica autoanticorpi anti-Rh complecși, anti I, anti P, ori către antigene eritrocitare rarisime, precum și autoanticorpi de natură diversă ce traduc poliautoagresiune. AHAI poate constitui model al autoimunității în general și al poliautoagresiunii în particular și poate fi prezentă atît la animal cît și la om.

Neuroautoimunitatea este un complex de situații patologice neurologice, cu plurietiologie, substrat histologic sistemic demielinizant, mecanism patogenic autoimun, avînd ca model principal EMAD. Cauzele ce duc prin însumare la patologia autoimună oligodendroglială sînt terenul genetic tradus prin anumite tipuri HL-A, limfocite agresive față de factorul encefalitogen și față de neoantigene astrocitare, deteriorarea sectorului limfocitar T și a barierei hematonervoase. Patologia autoimună neurologică interferează cu cea virală care a fost rînduită în modele de infecții virale, ce se întîlnesc parțial ori în totalitate în capitolul de patologie umană neuroautoimună (CML, visna, papova, scrapia, rujeola, răpciuga canină etc.).

Conceptualizarea neuroautoimunității s-a centrat pe encefalita alergică experimentală (EAE), boală experimentală obținută prin tehnici exclusiv imunologice, ca model animal natural al răpciugii canine și nevrita alergică experimentală (NAE).

Cadrul patologic al neuroautoimunității umane îl constituie un spectru larg de dezordini demielinizante, condiționat de factori genetici, deficiențe ale sistemului imun, pe care se suprapun factori declanșanți externi dintre care un loc de frunte îl ocupă mixovirusurile și virusurile lente.

Constelația țesut conjunctiv-mușchi, cuprinde lupusul eritematos, poliartrita reumatoidă, sindromul Sharp, polimiozita autoimună.

Polimorfismul tabloului morbid întîlnit în LES se explică prin gradul cantitativ de realizare atît al mutațiilor secvențiale la nivelul limfocitelor stem, cît și al factorilor variați exogeni, în special cei virali. Din această cauză, diagnosticul este precizat, pe de o parte prin studiul vertical al cazului, iar pe de altă parte printr-un fascicul de argumente clinico-biologice, dintre care cele mai importante sînt: hipocomplementemia (în special C_4), titrul înalt de complexe imune circulante și autoanticorpi anti nADN, imunofluorescența directă cutanată.

Conceptul de boală autoimună a fost atribuit PR în urma unor multiple studii epidemiologice, experimentale, stochastice, genetice, histoimunologice, clinice și terapeutice. O primă etapă a bolii ar fi realizată de poliartrita benignă de tip infecțios, consecință a întîlnirii germenului cu sinoviala. Susceptibilitatea de a face poliartrita reumatoidă este conferită de sistemul genetic Ir. Aceasta reiese pe de o parte din asocierea PR cu anumite tipuri de histocompatibilitate, iar pe de altă parte din lincajul HL-A cu Ir. Studiile stochastice constată raport liniar al inci-

Scanned with OKEN Scanner

denței bolii cu creșterea cu vîrsta, cît și deosebiri ale prevalenței bolii legate de sex. Analiza curbei de creștere a sugerat că procesul de boală este inițiat de evenimente întîmplătoare de tipul mutațiilor somatice de la nivelul limfocitelor stem. În plus în PR este o disfuncție a sectorului limfocitar T, cu slăbirea setului de limfocite T supresoare, cu exces al limfocitelor NK și cu deficit al depurării antigenice ce duce la boală de complexe imune, caracterizată prin vasculită sistemică, noduli reumatoizi, fibrinoid și amiloid.

Polimiozita autoimună este termen operațional ce include un complex polimiopatic, cu etiologie mutifactorială, mecanism patogenic autoimun și substrat morfologic inflamator. Mecanismul autoimun prin pierderea toleranței imunitare se bazează pe asocierea cu alte dezordini autoimune, pe trecerea în forme de boală autoimună mai complexe, modele experimentale animale obținute prin tehnici imunologice, aspect histohumoral caracteristic autoimun, răspuns favorabil la corticoizi și imunosupresoare.

Autoimunitatea pluriconstelativă este reprezentată prin sindromul Sjögren și îmbătrînirea.

S. Sjögren este o boală autoimună ce ocupă o poziție unică, furnizată de trăsături imunologice atît din grupul bolilor autoimune cu autoanticorpi specifici de organ (constelația suprareno-tirogastrică) cît și autoanticorpi nespecifici de organ de tipul bolilor autoimune conjunctive.

Spre deosebire de alte teorii exogene și endogene, în care procesul este centrat în interiorul celulei, în conformitate cu teoria autoimună procesul de îmbătrînire ar rezulta în urma relațiilor dintre celule, centrala răspunzătoare fiind sistemul limfoimun. Și în îmbătrînire, autoimunitatea poate fi generată prin aceleași mecanisme ca și în boala de poliautoagresiune, cu atît mai mult cu cît ele sînt favorizate de procesul de înaintare a timpului. Procesul de îmbătrînire mărește progresiv probabilitatea de apariție a neoantigenelor, a dezvelirii autoantigenelor sechestrate, dar mai ales a proceselor mutaționale la nivelul limfocitelor stem, ce survin cu rată constantă în timp. Declinul imunocompetenței, în pas cu trecerea anilor, a fost corelat atît la om cît și la animal cu înalta incidență a autoanticorpilor, cu deteriorarea setului limfocitar supresor, cu modificări ale moleculei de Ig generatoare de factori reumatoizi, cu răspuns alterat față de nonself etc.

Progeria ar putea fi considerată ca model natural uman de îmbătrînire.

Constelația Cord-Vase. Reumatismul articular acut, boală specific umană, survenind la o subpopulație de indivizi ABH nesecretori, este consecința infecției cu streptococ B hemolitic A, cu mecanism patogenic autoimun prin anticorpi crossreactanți, complexe imune și neoantigene și cu substrat morfologic nodulul Aschoff, cu evoluția clinică recurentă prin manifestări inflamatoare articulare reversibile și deteriorare cardiacă adesea ireversibilă.

Tipuri de boală autoimună cu evoluție asemănătoare PR și RAA cu o primă etapă obligatorie de tip infecțios, urmată la 2—3 săptămîni de o a doua fază facultativă, autoimună, caracteristică, sînt pericardita acută idiopatică, endocardita bacteriană subacută.

Scanned with OKEN Scanner

Vasculitidele autoimune cuprind un evantai larg de dezordini autoimune, interesînd orice tip de vas, din orice organ și sistem, cu tablou clinic proteiform, cu mecanism autoimun prin depozite de complexe imune insolubile, realizînd în cadrul periarteritei nodoase un deosebit grad de compromitere a irigației sanguine din teritorii variate.

În unele situații, după o primă fază sistemică de interesare arterială urmează o a doua fază, cu estompare a manifestărilor generale, caracterizată prin semne locale restante, ca în arterita arcului aortic, arterita temporală ori trombangeita obliterantă.

Constelația rinichi-plămîni.

Patologia glomerulară ia naștere printr-un proces imunologic ce se desfășoară la nivelul membranei bazale. Membrana bazală glomerulară este scena pe care se desfășoară autoimunitatea renală. Prin aflarea factorilor ce cauzează leziunile MBG se poate obține cheia patogenezei nefropatiei glomerulare. Cunoașterea tipurilor de antigene și de imunoglobuline anticorpi ce intră în conflict la nivelul MBG, conduce la elucidarea patogeniei și a formei de boală. Astfel caracterul histoimun stabilește împreună cu datele clinice una din cele 8 cantități de nefropatie glomerulară.

În bolile broncho-pulmonare cu autoanticorpi se disting trei grupe morbide:

1. Boli broncho-pulmonare acompaniate de producere de autoanticorpi organospecifici și neorganospecifici (pneumoconiozele, BPOC, hemosideroza pulmonară idiopatică, astmul bronșic, alveolita fibrozantă autoimună).

2. Manifestări broncho-pulmonare în cursul bolilor cu patogeneză autoimună (sindromul Caplan, LES, DM, SS etc.).

3. Boli reno-pulmonare prin autoanticorpi: S. Goodpasture.

Bolile comune.

Studiile genetice și stochastice conduc la concepția că bolile comune pot fi considerate boli de poliautoagresiune prin perturbarea toleranței imunitare, sugerînd că patogeneza acestor afecțiuni este unitară, avînd următoarele caracteristici:

- Fiecare boală comună este repartizată unei subpopulații specifice genetic.
- Subpopulația de risc arată diferență de sex, care este determinată probabil de alele moștenite pe cromosomul X ori Y.
- Inițierea fenotipică a bolii depinde de apariția cîtorva evenimente întîmplătoare specifice.
- Rata (λ) aproximativă a evenimentelor întîmplătoare specifice pare a fi constantă de-a lungul vieții. Rata poate fi egală la ambele sexe (BPOC, Ulcer) iar alteori (HTA) arată valori deosebite.
- Conglomeratul de evenimente inițiatoare întîmplătoare în bolile comune sînt cu multă probabilitate forme speciale de mutații somatice secvențiale, nucleare, ce au loc în 1—3 limfocite stem, cîte 1—2 mutații în fiecare limfocit stem interesînd probabil transcripția.
- Mutațiile somatice secvențiale în limfocitele stem medulare din cursul bolilor comune inițiază minimum 2—3 clone limfocite aberante.
- Între inițierea ultitmului clon de limfocite aberante și apariția bolii se desfășoară perioada latentă, asupra căreia acționează factorii de

Scanned with OKEN Scanner

mediu, infecția cît și apărarea endogenă. Extinderea modelului matematic a permis obținerea în BPOC de valori T la fumători 6—9 ani, față de nefumători, 28—29 ani.

Autoimunitatea și neoplazia. În procesul de diferențiere a limfocitului stem, cu cît energia disponibilă a acestuia diminuă, spre zona exterioară marginală, răspunsul la stimulii nonself slăbește, apărînd posibilități crescute de evoluție eronată, printre care autoimunitatea și neoplazia. Astfel leucemia limfatică cronică oferă un model de patologie imună prin afectarea diferențierii imune terminale.

Trecerea de la LLCr la autoimunitate are loc în dublu sens, fapt pentru care s-a postulat că cele două condiții sînt expresii diferite ale aceleiași perturbații, în cadrul aceluiași proces fundamental de selfperpetuare defectuos limfoimun T.

Dezvoltarea concomitentă a autoimunității și neoplaziei au fost descrise la șoarece NZB și la om. De asemenea ele au fost corelate infecției cu virusuri și îmbătrînirii.

Asocierea Tumoră-Autoimunitate implică o bază imunologică specială de himerism, de toleranță imunologică a proliferării de limfocite aberante din limfoamele maligne ce pot induce clone aberante, antiself.

S-a constatat corelația între poliautoagresiune și controlul creșterii tumorale, în sensul că uneori mecanismele autoimune joacă rol în regresia leucemiei, concluzionîndu-se că autoimunitatea ar avea potențial antineoplazic. Faptul este întărit și de rolul imunadjuvantelor de a iniția autoimunitatea dar de a acționa antineoplazic în același timp.

Imunologia poate oferi bază pentru stabilirea diagnosticului și a fazei de boală atît în cancer, dar mai ales în situații de asociere neoplazie-autoimunitate, precum și de a oferi sugestii terapeutice.

Sistemul limfoid ar promova în viața embrionară morfogeneza, la adult apărarea, iar la bătrîn distrugerea propriului organism.

Scanned with OKEN Scanner

SUMMARY

The present work on autoimmunity and its place in pathology consists of two parts — one general and the other special.

The general part consists of two chapters — of immunity and of autoimmunity.

The first part presents the data concerning immunity, laying stress upon the genetic basis of the immune response, and upon the part played by different sectors of the lymphon in elaborating this response. It is pointed out the part played by bone marrow, and especially by medullary Stem lymphocyte, the keystone of immunity and autoimmunity. It is defined the metastability of the medullar Stem lymphocyte, which provides, the bidirectional uninterrupted flow of lymphocytary differentiation and dedifferentiation. The ontogenesis of the lymphocyte expresses itself by means of receptors of recognition on the membrane, their appearance and disappearance representing the same amount of markers of lymphocytic sub-populations.

Therefore, to start from the medullary Stem cell, the lymphocytes may be distinguished and divided into sub-classes with immunological qualities and different functions on account of surface receptors utterance. The functional heterogeneity is an expression of the surface receptors, which suffer the double flow differentiation-dedifferentiation, depending on the initial energy available.

It is taken into account that the autoimmunity should have as a basis a phylogenetic defection which consists in the debility of the sector of tymic epithelial cells with H_2K determinants. This deficiency expresses itself through the restriction of the pool of the lymphocytes T suppressors, and progresses the more we advance in years.

On this background, the initiating machinery of the autoimmunity is realised by specific random events, that is somatic sequential mutations at the Stem lymphocytes level. The coming out of these mutations is supported so much by the genetical endowment of the Stem lymphocyte with active cellular cycle which provides a high degree of metastability as by the deoxyribonucleotids pool, supplied by the nonreplicativ ADN synthesis, owing to TdT enzyme on the level of the Stem lymphocytes and of the first steps of differentiation on the T line. The organism tries to

Scanned with OKEN Scanner

maintain temporarily the immunhomeostasis, thanks to the delivery of the T soluble factor of the lymphocytes T Ly1+Ia—. But this pool of lymphocytes is working up as well untimely, soon after the hyperimmunisating factors: by the normal individual, with the ageing, and in pathological cases, through chronic infections, viruses, and some other reasons which oversolicit this subset of lymphocytes T.

Thus is defined Autoimmunity as much as a conceptual medical system, as a selfstanding discipline, but also as a principal biological system.

From the beginning of the induction mechanismus of the immune tolerance, it is arrived at the ones concerning the induction of the autoimmunity. Two induction ways are recognised for the autoimmunity: through initiation of the tissular antigenicity and by the loss of the immune tolerance.

It is pointed out the part of different sectors of the lymphoid system played in the induction of the autoimmunity, the bone marrow playing a leading part.

The morpho-humoral expressions which come across in the autoaggression are presented. It is sustained the idea that the medullary modifications are elementary and make up the leading element of the autoaggression with the whole of its clinical manifestations. There is a very agreement between the autoaggressive phenomenons evolution and the primary morphological medullary alternations.

It is described the longitudinal development, underlining the genetical basis of the autoimmunity. Therefore, by the loss of the immune tolerance, the autoimmunity starts from the sequential somatic mutations on the level of the Stem lymphocytes.

The somatic mutations followed by the „forbidden" clonal proliferation are expressed through the *polyautoaggressive disease,* in respect of autoimmune diseases, the common diseases and of some ageing conditions.

There are cleared up the phenomenons which take place on a macroscopic scale (the autoimmune diseases and common diseases distribution on the level of the populations) on a basis of the microscopical structure of the matter, among the Stem lymphocytes respectively, using the statistical physics, i.e. borrowing from the probabilities theory, the mathematical method.

It is certified the connection between the statistical data within the framework of the population, and the potential reality of the particles among the metastabil nuclear level of the Stem lymphocytes.

Hence, the phenotypical initiation of these diseases depends on a coming out of some random specific events. These random specific events are, most probably, special forms of sequential somatic mutations, nuclear too, that are taking place in medullary Stem lymphocytes.

The above mentioned Stem lymphocytes somatic mutations initiate aberrant lymphoid clones, future generators of the polyautoaggression. Between the initiation of the last aberrant lymphocytes' clone and the coming out of the disease, is getting on the latent period, upon which operate the environmental factors, infection and the endogenous defence.

The carrying out of the sequential mutational events on the whole, on the level of Stem lymphocytes lead necessarily to a settlement of the frequency in coming out of the aleatory phenomenons, studied among

Scanned with OKEN Scanner

the populations (afflicted subpopulation, sex and age prevalence) objective indicator of the established phenomenon, measure of its probability in coming out.

It is emphasized the singular character of the immunological chymera, expressed on the cellular and mollecular level by the GvH and HvG reactions, side and reverse of the same medal, which is looked upon as one of the significant patterns of enforcing the autoimmunity, as sickness mood (status).

The GvH and HvG reactions would appear simultaneously in the framework of a chymera on a condition of a mutual tolerance, and have a common thymic deficiency, being different just in cases, by the prevalence of one of these two reactions.

It is draw up the concept of the „polyautoaggression disease" through the agency of integration of the clinical, histological tissular and medullar, humoral, genetical, stochastic data, cells' culture and natural and experimental animal models.

Part II covers the principal autoimmune looks to be found in a hospital, proving the place of the autoimmunity within the framework of the pathology; there is too, a chapter concerning the relation autoimmunity-neoplasma.

The autoimmune disorders are classified round the constellations formed on polyautoaggressive processes, namely:

1. Adrenal-thyro-gastro-receptor ACh constellation
2. Buccal-intestinal-tegumentary constellation
3. Eye
4. Hepatic constellation
5. Erytro-leuco-thrombocyte autoimmunity
6. Neuroautoimmunity
7. Connective tissue-muscle constellation
8. Pluriconstellative autoimmunity
9. Heart-vessels constellation
10. Kidney-lungs constellation
11. Common diseases

The autoimmune diseases comprised within the adrenal-thyro-gastro-receptor ACh constellation own the subsequent peculiarities:

— the adrenal cortex takes hold of the crucial position, taking a compulsory part in the pathological process;

— the presence of the specific organ autoantibodies;

— the detecting, as the case stands, of the autoantibodies towards the hormonal receptors or neurotransmitters (Graves' disease, myasthenia gravis, diabetes mellitus, possible schizophrenia, Parkinson disease);

— frequent association with vitiligo;

— laying stress upon the autoimmunological modifications of the bone marrow meaning megaloidy of the erythro-granulocytar line.

The buccal-intestinal and tegumentar constellation expresses itself as an autoimmune pathological mechanism through the agency of the immune complexes and cytotoxic lymphocytes. It is, more than others, subject to environmental changes.

On the eye level are possible all kind of autoimmune mechanisms (I—VI) but the sequence of the pathological degrees is characterised by

Scanned with OKEN Scanner

that that, to begin with, the autoimmune ocular injuries are limited to a single tissue; within the more advanced stages, an extension of autoimmunity is affirmed, on account of the neoantigenic alternations which are secondary to the initial autoimmune reaction.

Liver autoimmune constellation represents a large spectrum of diseases, with immune histopathological under-layer, multiple autoantibodies and „piece meal necrosis" determined by a defect of the lymphocytes T′ pool and by cytotoxic mechanism of immune complexes. Active chronic hepatitis sequel of epidemic hepatitis B, presents IgM anti-smooth muscle autoantibodies, while active idiopathic chronic hepatitis („lupoid") by PMN, hipergamaglobulinemy IgG, hipocomplementemy, multiple autoantibodies, lymphocyte-T deterioration, antibody-dependant cytotoxicity. Primary billiary cirrhosis is the immune response toward the histocompatibility complex antigens present at a high density on the epithelial cells of billiar ducts, a histological aspect greatly similar to GvH reaction after bone marrow graft.

Autoimmune erytro-leuco-trombocyte constellation is characterized by a wide range of hematological disturbances, where target cells may be both of mature-type and marrow precursor-type or even Stem cells-type. Specificity analysis of anti-eritrocyte autoantibodies proves clearly a lymphoimmune system anomaly of complex anti-Rh, anti-I, anti-P autoantibodies production or towards scarce eritrocyte antigens as well as different-in-nature autoantibodies which demonstrates a polyautoaggression. AHAI can represent a model of autoimmunity in general and of polyautoaggression in particular and can be present both at animal and man.

Neuroautoimmunity is a complex of neurological disorders with polyetiology, systemic demyelination as histologic underlayer, and autoimmune pathogenic mechanism, having EMAD as a main model. The reasons leading by summing autoimmune pathology of the oligodendrocyte are the genetic basis rendered by certain HL-A types, aggressive lymphocytes towards encephalitogen factor and astrocitary neoantigens, lymphocytes T sector and hematonervous barrier deffection.

Neurological autoimmune pathology interferes with the viral one which was arranged by us into viral infection patterns which are partially, or entirely met, into the chapter about human neuroautoimmune pathology (CML, visna, papova, scrapia, measles, canine distemper etc.).

Neuroautoimmunity conceptualization, focused first on experimental allergic encephalitis (EAE), an experimental disease got by exclusive immunologic techniques, second, on animal natural model of canine distemper and third, on experimental allergic nevritis (EAN).

Pathologic frame of human neuroautoimmunity represents a wide spectrum of demyelination disturbances conditioned by genetic factors, immune system deficiencies on which external factors are overlapped as triggers, among which mixoviruses and slow viruses are the main part.

Connective tissue-muscle constellation includes systemic lupus erythematosus, rheumatoid poliarthritis, Sharp's syndrome, autoimmune polymyositis.

Morbid polymorphism met in LES expresses the quantitative performance of the sequential mutations at the Stem lymphocyte level and of the diferent exogenic factors, especially viral ones. That is why, the diag-

Scanned with OKEN Scanner

nosis is determined on the one hand by the vertical study of the case and, on the other hand, by a number of clinical-biological arguments among which the main important are hypocomplementemy (C_4 especially), hoghtitre of circulating immune complexes an anti nADN autoantibodies, cutaneous direct immunofluorescence.

Autoimmune disease concept was assigned to rheumatoid poliarthritis as a result of many epidemiologic, experimental, stochastic, genetic, histoimmunologic, clinic and therapeutic studies. A first step of the disease would be performed by infection-type benign arthritis, a consequence of germ and synovia meeting. Ir genetic system gives the susceptibility of rheumatoid polyarthritis. This is proved, on the one hand, by PR association with certain types of histocompatibility and, on other hand, by HL-A and Ir linkage. Stochastic studies present the liniar ratio of disease incidence depending on ageing as well as disease prevalence connected to sex. Curve increase analysis suggested that disease process is initiated by random events of somatic mutation-type from Stem lymphocyte level. Additionally, in PR, there is a lymphocyte T sector disfunction with suppressor T lymphocyte set weakening, NK lymphocyte in excess and defect of antigenic depuration that leads to immune complex disease characterized by systemic vasculitis, rheumatoid node, fibrinoid and amyloid.

Autoimmune polymyositis is an operational term which includes a polymiopatic complex with multifactorial aetiology, autoimmune pathogenic mechanism and inflamatory morphologic underlayer. Autoimmune mechanism by the loss of tolerance autoimmunity is based on the association with other autoimmune disturbances, turning to a more complex form of autoimmune disease, experimental animal model obtained by immunologic techniques, autoimmune histohumoral picture, positive response to corticoids and immunesuppressors.

Pluriconstellative autoimmunity is represented by Sjögren's syndrome and ageing.

Sjögren's syndrome is an autoimmune disease which covers an unique position characterized by immunologic features of both autoimmune disease groups, with specific organ autoantibodies (adrenal-thyro-gastro-RACr constellation) and non-specific organ autoantibodies, of connective autoimmune diseases.

In comparison with other exogen and endogen theories in which the process is foccused in the inner part of the cell, according to autoimmune theory, ageing process would result in the relations between the cells, lymphoimmune system being the responsible central part. In the case of ageing, autoimmunity may be generated by the same mechanisms as in the case of polyautoaggressive disease, even more they are helped by time elapse. Ageing process increases progressively the probability of neoantigens development, releasing sequestred autoantigens, and especially the mutation processes at the level of Stem lymphocyte which come out with a constant mutation rate in the time. Immune ability decreases as the years elapse, being correlated both at man and animal with the high autoantibody incidence, suppressor lymphocytes T set harming, rheumatoid factor generated by Ig molecule changes, altered response towards notself, etc.

Scanned with OKEN Scanner

Progeria would be considered as a natural model of ageing.

Heart-vessel constellation. Rheumatic fever, a specific human disease, caused by a non-secretive ABH individual subpopulation, is the consequence of β-haemolitic streptococcus A infection with autoimmune pathogenic mechanism by cross-reaction antibodies, immune complexes and neoantigens, and Aschoff nodes as morphologic underlayer, recurrent clinic evolution by reversible articular inflammation and heart harming often irreversible.

The types of autoimmune diseases having a similar PR and Rheumatic fever evolution, with a first obligatory step of infection-type followed after 2—3 weeks by a second characteristic facultative autoimmune step, are acute idiopathic pericarditis, subacute bacterial endocarditis.

Autoimmune vasculitis contain a large range of autoimmune disturbances, including any type of vessel in any organ system, with proteiforme clinic appearance, with autoimmune mechanism by insoluble immune complex deposits, performing within periarteritis nodosa a strong harm in blood irrigation in different parts of the body.

In some situations after a first systemic step of arterial damage a second step follows, making general manifestations indistinct, being characterized by rezidual local marks as in the case of aortic arch arteritis, temporal arteritis or thrombangiitis obliterans.

Kidney-lungs constellation.

Glomerular autoimmune pathology in man is initiated by an immunological disturbance which develops on the basement membrane. Glomerular basement membrane is the scene where exhibits renal Autoimmunity. The key of the glomerular nephropaty pathogenesis is obtained by determining the factors causing the membrane injuries. In others words, the nature or pathogenesis exhibited by each glomerular disorder is completely controlled by the type of antigen and immunoglobulin antibody that form the immune complex at the basement membrane. Determining the antigen and immunoglobulin-antibody types interfering at the MBG level, leads to clearing up the pathogenesis and the disease form. Thus the histoimmune character settles together with clinical data one of the eight entities of glomerular nephropaties.

In the case of bronchial-lung diseases with autoantibodies, three morbid groups are distinguished:

1. Bronchial-lung diseases accompanied by the production of organospecific and non-organospecific autoantibodies (pneumoconiosis, BPOC, idiopathic lung hemosiderosis, bronchial asthm, autoimmune fibrositic alveolitis).

2. Bronchial-lung manifestations during the autoimmune disease (Caplan's syndrom, LES, DM, SS, etc.).

3. Renal-lung diseases by autoantibodies: Goodpasture syndrome.

Common diseases.

Genetic and stochastic studies lead to the concept that common diseases can be considered polyautoaggressive diseases by immune tolerance disturbance, suggesting that the pathogenesis of these diseases is unitary, having the following characteristics:

— each common disease is distributed to a specific genetic subpopulation;

Scanned with OKEN Scanner

— risk subpopulation shows sex difference which is probably determined by alelles with linkage on x or y chromosome;

— fenotypical initiation of the disease depends on some specific random events;

— the average rate of the specific random events appears to be constant throughout post natal life. The rate may be equal at both sexes (BPOC, duodenal ulcer) and other times (HTA) it shows particular values;

— the sum of the initiating random events in common diseases are special forms of sequential, nuclear somatic mutations taking place in 1—3 Stem lymphocytes, 1—2 mutations in each Stem lymphocyte, the transcription being probably interested;

— sequential somatic mutations in marrow Stem lymphocytes during common diseases initiate 2—3 aberrant lymphocyte clones;

— between the initiation of the last clone of aberrant lymphocytes and the disease appearance, a latent period elapses on which the environment factors, the infection and endogenous defence act. Mathematic pattern extension allows us the obtaining in BPOC the T values at smokers, of 6—9 years in comparison with non-smokers, of 28—29 years.

Autoimmunity and neoplasma. In the process of the differentiation of the Stem lymphocyte, the lower its available energy to the marginal zone is, the lower the response to not-self stimuli is, having increased possibilities of an incorrect evolution, among which, autoimmunity and neoplasma. Thus chronic lymphatic leukaemia gives a model of immune pathology by affecting the terminal immune differentiation.

Passage from LLCr to autoimmunity takes place in double ways, a fact which resulted in the assumption that the two conditions are different expressions of the same disturbances within the same fundamental process of abnormal lymphocytes T selfperpetuation.

Simultaneous development of autoimmunity and neoplasma was described at NZB mice and man. They were also correlated with virus infectin and ageing.

Tumor-autoimmunity association implies a special immune basis of chymera of immune tolerance and aberrant lymphocytes' proliferation from malign lymphomas, that can induce aberrant, antiself clones.

A correlation between polyautoagrression and tumour growth control, was found out concerning the fact that autoimmune mechanism plays a great part in the leukaemia regression, concluding that the autoimmunity would have an antineoplastic potential. This fact is also strenghtened by the immunoadjuvants part of initiating autoimmunity, but of acting antineoplasically at the same time.

The immunology may offer a basis for a diagnosis determination and a disease level, both in cancer, and especially in neoplasma-autoimmunity association as well as the therapeutic suggestion.

Lymphoid system would ensure the morphogenesis in the embryonic life, the defence at an adult, and the own organism destruction in ageing.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Partea I

Prefață 5

I. BAZELE CELULARE ȘI MOLECULARE ALE IMUNITĂȚII 7

Limfocitul 7
Măduva osoasă 12
Timusul. Limfocitele T 19
Apendicele 34
Splina 35
Ganglionii limfatici 36
Tonsilele 37
Limfocitele B 37
Limfocitele nule 41
Limfocitele NK (Ig-, C-, θ-, Fc+) 41
Macrofagele 42
Celulele reticulare 45
Răspunsul imun 46

I. Imunitatea mediată celular de limfocitul NK (IMCNK) 48

II. Imunitatea mediată celular de lc T (IMCT) . . 49

Reacția GvH și HvG 56
Imunitatea mediată celular de limfocitul B . . . 58
Citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi . . 59
Citotoxicitatea celulară dependentă de complement 59
Imunitatea humorală 61
Memoria imunologică 68

Scanned with OKEN Scanner

Reglarea răspunsului imun 71
Bazele genetice ale imunității 72

II. AUTOIMUNITATEA 87

Mecanismele de inducere a toleranței imunologice 90
Mecanismele de inducere a autoimunității 93
Autoanticorpii și locul lor în patologia autoimună 105
Desfășurarea longitudinală a procesului autoimun 109
Rolul diverselor sectoare ale limphonului în autoimunitate 111
Bazele genetice ale autoimunității 122
Expresii morfohumorale ale autoagresiunii 126
Mecanisme patogenetice în boli autoimune 132
Caracteristici ale reacțiilor autoimune 134

III. INVESTIGAȚII DE LABORATOR ÎN AUTOIMUNITATE 135
Markeri ai condiției autoimune 135

IV. PRINCIPII DE CERCETARE A MATERIALULUI STOCHASTIC ÎN AUTOIMUNITATE 141

V. BOALA DE POLIAUTOAGRESIUNE 147

Partea a II-a

I. CONSTELAȚIA SUPRARENO-TIRO-GASTRO-RECEPTOR ACh 153
Boala autoimună tiroidiană (BAIT) 153
Boala lui Addison idiopatică (BAI) 164
Insuficiența gonadică primară prematură feminină 168
Hipoparatiroidismul idiopatic 169
Poliendocrinopatia juvenilă 170
Infertilitatea autoimună 170
Autoimunitatea gastrică. Anemia Biermer 176
Miastenia gravis (MG) 182

II. CONSTELAȚIA BUCO-INTESTINALĂ ȘI TEGUMENTARĂ 192

Ulcerele bucale și intestinale recurente 192
Sindromul Behçet 193
Rectocolita hemoragică (RCH) 195
Pielea 200
Eczema 202
Sclerodermia difuză (scleroza sistemică progresivă) 203
Vitiligo 205
Pemphigusul 206

Scanned with OKEN Scanner

Pemphigoidul bulos 207
Dermatita herpetiformă 208
Dermato-miozita 208
Lupusul eritematos discoidal 209
Psoriazis 209

III. OCHIUL 211

IV. CONSTELAŢIA HEPATICĂ 216

Hepatita acută virală 219
Hepatita cronică 222
Ciroza primară primitivă (ciroza biliară primară) 227
Ciroza criptogenetică 230

V. AUTOIMUNITATEA ERITRO-LEUCO-TROMBOCITARĂ 231

Autoimunitatea seriei eritroide 231
Anemia hemolitică autoimună 232
Anemia hemolitică autoimună indusă de droguri . 241
Autoimunitatea trombocitară. PTI (purpura trombocitopenică idiopatică) 241
Autoimunitatea leucocitară 243

VI. NEUROAUTOIMUNITATEA 245

VII. CONSTELAŢIA ŢESUT CONJUNCTIV-MUŞCHI 267

Lupusul eritematos sistematizat (LES) 267
Poliartrita reumatoidă (PR) 286
Polimiozita autoimună (PAI) 300

VIII. AUTOIMUNITATEA PLURICONSTELATIVĂ . . 304

Sindromul Sjögren (SS) 304
Îmbătrînirea 306

IX. CONSTELAŢIA CORD-VASE 314

Reumatismul articular acut (RAA) 314
Sindromul postcardiotomic 317
Autoimunitatea corelată infarctului miocardic . . 318
Pericardita acută idiopatică 318
Endocardita bacteriană subacută 319
Miocardiopatia primitivă neobstructivă cu cardiomegalie 319
Endomiocardofibroza 320
Miocardita autoimună 320
Blocul cronic al cordului 320

Scanned with OKEN Scanner

Ateroscleroza 321
Vasculitidele 321
Periarterita nodoasă sau poliarterita nodoasă . . . 322
Arterita temporală 325
Arterita arcului aortic 325
Trombangeita obliterantă (Buerger) 326

X. CONSTELAȚIA RINICHI-PLĂMÎNI 327

Patologia autoimună renală 327
Patologia autoimună broncho-pulmonară 338

XI. BOLILE COMUNE 345

XII. AUTOIMUNITATEA ȘI NEOPLAZIA 362

XIII. NOI ORIENTĂRI DIETETICE ȘI TERAPEUTICE ÎN POLIAUTOAGRESIUNE 373

XIV. GLOSAR IMUNO-GENETIC ȘI ABREVIAȚIUNI . 377

BIBLIOGRAFIE 393

REZUMAT 441

SUMMARY 449

REDACTOR: PASSIONARIA STOICESCU-IVANOV.
TEHNOREDACTOR: ELENA CĂRĂSĂU.

Bun de tipar: 9.IX.1981. Coli tipar: 28,75.
Lucrare apărută în regia autorului.

Tiparul executat sub comanda nr. 282, la
Întreprinderea poligrafică „Crișana" Oradea,
str. Moscovei nr. 5.
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner

„Lectura acestei interesante și valoroase lucrări ne arată că elaborarea ei a fost precedată de o îndelungată acumulare de observații personale, de reflectare asupra acestora, precum și de confruntare a lor cu datele din literatură. În asemenea condiții, nu este surprinzătoare regîndirea originală a etiopatogeniei unor categorii morbide comune și propunerea de noi concepte în mecanismele autoimune. Din acest punct de vedere, se situează pe primul plan măduva osoasă și îndeosebi limfocitul Stem, ca plăci turnante în imunitate și autoimunitate, etiologia plurifactorială a proceselor, în care leziunile genetice au rol dominant, demonstrat prin numeroși parametri morfologici, humorali și imunologici.

Într-un domeniu în care cercetătorul este amenințat de o consemnare empirică a observațiilor și de interpretări convenabile, fenomenele sînt abordate în perspectivă onto- și filogenetică, folosindu-se formularea matematică, în studiul probabilistic al dispersiei formelor clinice dintr-o populație.

În mod justificat am reținut cu un deosebit interes, capitolele consacrate patologiei endocrine autoimune, surprinzătoare prin rolul ce-l are aceasta în apariția endocrinopatiilor nebănuite a fi autoimune. Lectura acestui capitol impune o regîndire a etiopatogeniei unor boli endocrine frecvente, cum sînt hiper- și hipotiroidismul, tiroidita cronică, insuficiența suprarenală cronică ș.a.

Această carte se situează în frontul înaintat al medicinei contemporane, fiind în același timp o premieră în literatura medicală națională, de fapt un tratat de patologie autoimună.

Este mai mult ca probabil că patologia autoimună va influența gîndirea proceselor morbide și dezvoltarea medicinei în diferitele ei componente, într-o măsură asemănătoare cu genetica".

Acad. ȘTEFAN MILCU

EDITURA LITERA

Scanned with OKEN Scanner